



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/986/2025
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT PADA ANAK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa dalam rangka tata laksana penyakit atau kondisi klinis yang spesifik dan didasarkan pada bukti ilmiah (*scientific evidence*), diperlukan standar pelayanan dalam bentuk pedoman nasional pelayanan klinis; b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu menetapkan pedoman nasional pelayanan klinis; c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang tentang Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);
2. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara

Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);

3. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048)

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT PADA ANAK.
- KESATU : Menetapkan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak yang selanjutnya disebut PNPK Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEDUA : PNPK Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KEEMPAT : Kepatuhan PNPK Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertujuan untuk memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.

- KELIMA : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis
- KEENAM : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak dan dapat melibatkan organisasi profesi.
- KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 17 Oktober 2025

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KLINIS TATA LAKSANA LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT PADA ANAK

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT PADA ANAK

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang dan paling sering terjadi pada anak-anak. Hingga kini penyebab pasti LLA belum diketahui. Penyakit ini memiliki gejala awal yang tidak khas sehingga memerlukan pemeriksaan tambahan untuk penegakan diagnosis. Secara umum gejala LLA pada anak merupakan akibat langsung maupun tidak langsung dari proses yang terjadi pada sumsum tulang. Gejala tersebut dapat berupa demam, pucat, perdarahan, nyeri tulang, pembesaran kelenjar getah bening, dan pembesaran organ. LLA merupakan salah satu dari enam penyakit kanker anak yang dapat disembuhkan dan menjadi target peningkatan kesintasan kanker anak di seluruh dunia agar mencapai setidaknya 60% pada tahun 2030.

GLOBOCAN pada tahun 2020 melaporkan 80.491 kasus baru LLA di dunia dengan insidensi 3,1 per 100.000 dengan perkiraan 30.000 angka kematian (angka mortalitas 1,5 per 100.000) pada anak berusia di bawah 19 tahun. Insidensi dan kematian lebih sering dijumpai pada anak laki-laki dibandingkan perempuan. Pada anak laki-laki, angka insidensi mencapai 3,8 per 100.000 dan angka kematian 1,7 per 100.000, sedangkan pada anak perempuan, angka insidensi mencapai 2,9 per 100.000 dan angka kematian 1,3 per 100.000. Berdasarkan tinjauan pustaka sistematik dan meta-analisis insidensi LLA pada anak di Indonesia diperoleh data lebih tinggi

yaitu 4,32 setiap 100.000 anak dengan rentang mortalitas 0,44-5,3 kematian setiap 100.000 anak. Data dari register kanker anak Indonesia, Indonesian Pediatric Cancer Registry (IPCAR), menunjukkan pada tahun 2021 terdapat 502 kasus LLA baru di Indonesia yang terdaftar pada 11 rumah sakit yang melayani kanker anak, sedangkan data pada 2022 menunjukkan jumlah 872 pasien. Hal tersebut menunjukkan banyaknya kasus LLA anak yang tidak tercatat di rumah sakit, tidak terdiagnosis di fasilitas kesehatan tersier, atau meninggal sebelum mencapai rumah sakit rujukan.

Angka kesintasan LLA di negara maju selama 30 tahun terakhir mengalami perbaikan yang bermakna, mencapai lebih dari 90% untuk kesintasan 5 tahun. Hal ini merupakan salah satu keberhasilan dalam sejarah onkologi dunia. Faktor yang berkontribusi dalam perbaikan kesintasan adalah peningkatan pemahaman patogenesis, genetika molekular, adaptasi stratifikasi risiko, dan ketersediaan obat baru melalui uji klinis yang berkualitas. Angka ini berbeda di negara berkembang dengan pendapatan rendah menengah (Low- and Middle-Income Countries – LMICs). Tingkat kesintasan di Asia memiliki rentang yang cukup lebar yaitu antara 40–80%. Di Indonesia, angka kesintasan LLA 3 tahun menggunakan protokol Yogyakarta 2016 lebih baik dibandingkan dengan Protokol Indonesia 2013 yaitu 60% vs 50%. Namun angka relaps pasien dengan risiko standar pada tahun 2016 lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2013, yang dapat menjadi indikasi kurangnya intensitas terapi pada fase awal. Dalam dua dekade terakhir, angka relaps pada negara berpenghasilan tinggi dilaporkan 15–20%, sedangkan pada negara berpenghasilan rendah-menengah lebih tinggi yaitu 18–41%. Hal tersebut sejalan dengan tingginya relaps sangat dini (*very early relapse* yaitu terjadinya relaps dalam kurun waktu 18 bulan setelah diagnosis menggunakan protokol Indonesia).

Perbedaan angka kesintasan LLA disebabkan oleh berbagai kendala, antara lain keterlambatan diagnosis dan terapi, malnutrisi, kurangnya tenaga profesional, keterbatasan dukungan untuk keluarga pasien, dan sistem layanan kesehatan yang belum memadai. Faktor lain meliputi rendahnya perawatan suportif, keterbatasan sarana diagnostik dan prognostik, tidak seragamnya penggunaan protokol, serta ketersediaan obat yang tidak merata. Durasi pengobatan yang panjang meningkatkan risiko pengabaian pengobatan, diperparah oleh kepatuhan terhadap protokol pengobatan yang belum optimal. Penanganan LLA juga

membutuhkan biaya besar serta angka dan lama rawat inap yang tinggi.

Tingginya insidensi dan angka kematian leukemia limfoblastik akut (LLA) pada anak di Indonesia menunjukkan perlunya intervensi yang terstruktur. Faktor-faktor seperti keterbatasan akses layanan kesehatan, sistem rujukan yang belum optimal, standar diagnosis yang belum sesuai dengan rekomendasi WHO, serta kendala dalam pengobatan, ketersediaan obat, terapi suportif, dan pembiayaan turut berkontribusi terhadap rendahnya angka kesintasan dan perlu mendapatkan strategi prioritas. Mengingat tata laksana saat ini belum optimal, diperlukan penyusunan pedoman nasional sebagai acuan dalam penanganan LLA. Pedoman ini diharapkan dapat meningkatkan akurasi diagnosis, menjamin ketersediaan sarana diagnostik dan pengobatan (termasuk kemoterapi dan terapi suportif), serta menyediakan protokol yang disesuaikan dengan kondisi lokal. Selain itu, pedoman ini bertujuan mendorong kepatuhan pasien selama pengobatan melalui pendekatan multidisiplin yang terkoordinasi. Dengan dukungan kebijakan dan penyediaan sarana prasarana yang memadai, pelaksanaan pedoman ini diharapkan mampu meningkatkan angka kesintasan LLA anak di Indonesia secara bermakna.

B. Permasalahan

1. LLA merupakan jenis kanker terbanyak pada anak di Indonesia dengan angka harapan hidup yang masih rendah dan tingkat kekambuhan tinggi, serta tidak mengalami perbaikan hasil pengobatan sesuai yang diharapkan.
2. Metode diagnostik belum sesuai dengan standar dan stratifikasi belum optimal.
3. Tata laksana belum terstandar, terkait permasalahan ketersediaan dan keberlangsungan obat.
4. Pengawasan dan evaluasi belum dilakukan secara berkala terhadap pengobatan/protokol.
5. Tingkat pengabaian pengobatan (*treatment abandonment*) yang tinggi.
6. Terapi suportif dan fasilitas perawatan yang kurang memadai dan terstandar.
7. Pencatatan/registrasi kanker yang belum konsisten dilakukan di sarana kesehatan.
8. Sumber utama pembiayaan umumnya berasal dari asuransi jaminan kesehatan nasional dengan sistem paket diagnosis yang perlu

diperbarui berdasarkan standar diagnosis dan tatalaksana terbaru berbasis bukti.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Sebagai pedoman nasional untuk penatalaksanaan LLA anak di fasilitas pelayanan kesehatan

2. Tujuan khusus

- a. sebagai acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional;
- b. menyusun panduan praktik berbasis bukti ilmiah (*evidence-based*) untuk membantu klinisi dalam mendiagnosis, memberikan tata laksana, dan mengevaluasi hasil terapi penderita LLA;
- c. meningkatkan angka keberhasilan pengobatan LLA anak di Indonesia; dan
- d. meningkatkan efektivitas sistem rujukan, pencatatan, dan pelaporan kasus.

D. Sasaran

1. Seluruh sumber daya manusia kesehatan, termasuk dokter dan tenaga kesehatan termasuk pendukung yang berperan dalam penanganan LLA agar dapat diterapkan baik di luar maupun dalam seluruh tingkatan fasilitas pelayanan kesehatan.
2. Penentu kebijakan di tingkat pusat dan lingkungan rumah sakit, serta kelompok profesi terkait.

BAB II

METODOLOGI

A. Penelusuran Pustaka

Penelusuran artikel dilakukan melalui kepustakaan elektronik dengan mengambil database PubMed, Google Scholar, dan Scopus dengan menggunakan kata kunci “acute lymphoblastic leukemia, incidence, prevalence, clinical manifestation, physical diagnostic, laboratory diagnostic, immunophenotyping, genotyping, molecular, cytogenetic, imaging diagnostic, diagnostic stratification, diagnostic procedure, therapeutic procedure, treatment, target therapy, immunotherapy, stem cell, infant acute lymphoblastic leukemia, bone marrow relapse, CNS relapse, extramedullary relapse, supportive therapy, emergency treatment, referral system, human resources competency, prognosis, survival rate, registry” dengan batasan berupa publikasi yang berbahasa Inggris dan Indonesia.

B. Kajian Telaah Kritis

Seluruh bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh dokter dengan kompetensi sesuai dengan kepakaran keilmuan masing-masing. Pertanyaan klinis sebagai dasar penyusunan Pedoman Nasional Tata Laksana LLA Anak meliputi:

1. Apa saja pemeriksaan yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis leukemia limfoblastik akut (LLA) pada anak secara akurat dan sesuai standar?
2. Bagaimana protokol tata laksana utama LLA pada anak berdasarkan stratifikasi risiko dan tahapan terapi?
3. Bagaimana penatalaksanaan LLA pada anak dengan kondisi khusus, seperti pada kelompok bayi, sindrom Down, Philadelphia-positive/like, atau kekambuhan (*relapse*)?
4. Apa saja komponen terapi suportif yang diperlukan dalam perawatan anak dengan LLA untuk meningkatkan keberhasilan terapi dan mencegah komplikasi?

C. Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)

Peringkat bukti dan derajat rekomendasi diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN Guidelines) sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

1. Kategori 1: Berdasarkan pembuktian tingkat tinggi, terdapat konsensus yang seragam dari pakar bahwa intervensi tersebut perlu untuk dilakukan.
2. Kategori 2A: Berdasarkan pembuktian tingkat rendah, terdapat konsensus yang seragam dari pakar bahwa intervensi tersebut perlu untuk dilakukan.
3. Kategori 2B: Berdasarkan pembuktian tingkat rendah, terdapat konsensus dari pakar bahwa intervensi tersebut perlu untuk dilakukan.
4. Kategori 3: Berdasarkan pembuktian di tingkat apa pun, terdapat perbedaan pendapat mayoritas dari pakar bahwa intervensi tersebut perlu untuk dilakukan.

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi dibuat sebagai berikut:

1. A: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat 1
2. B: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat 2A
3. C: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat 2B
4. D: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat 3

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi dan Klasifikasi

Leukemia limfoblastik akut merupakan penyakit hematologi heterogen yang ditandai dengan proliferasi sel-sel limfoid imatur dalam sumsum tulang, darah tepi, dan organ-organ lainnya. Penyakit ini merupakan keganasan pada anak yang paling sering, meliputi 75-80% dari seluruh leukemia akut pada anak. Tren global penyakit LLA memiliki puncak insidensi pada anak dengan usia di bawah 5 tahun dengan anak laki-laki lebih sering dibanding dengan perempuan.⁽¹⁹⁾ Rentang usia anak yang terdiagnosis dengan LLA paling banyak pada usia 1-4 tahun, dengan puncak pada usia 2 tahun. Berdasarkan penelitian LLA pada anak di Indonesia, insidensi pada laki-laki 2,45 per 100.000 anak, lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan yaitu 2,05 per 100.000 anak.

Klasifikasi LLA adalah berdasarkan WHO 2016 (tabel 1) yang menggunakan dasar kelainan karakteristik imunologis dan identifikasi abnormalitas genetik spesifik. Keduanya merupakan faktor krusial dalam evaluasi penyakit dengan tujuan untuk mengoptimalkan stratifikasi risiko dan merencanakan terapi, yaitu:

Tabel 1. Klasifikasi LLA WHO 2016

LLA prekursor B	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with high hyperdiploidy (50-67 kromosom)</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy (<44 kromosom)</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);KMT2A rearranged</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with (12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1</i>
	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1</i>

	<i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3);IL3-IGH</i>
	<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like</i>
	<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21</i>
LLA prekursor	<i>T-lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>
T	<i>Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia</i>
	<i>Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>

B. Diagnosis

1. Anamnesis

Pasien dengan LLA akan memunculkan gejala yang berkaitan dengan adanya dominasi sel blas pada sumsum tulang serta infiltrasi di sistem limfoid, sumsum tulang, dan organ ekstramedular yang berakibat terdesaknya populasi sel normal (eritrosit dan trombosit). Durasi gejala dapat timbul dalam rentang beberapa hari hingga beberapa minggu. Gejala tersebut antara lain:

- a. Pucat
- b. Demam
- c. Sesak karena adanya massa mediastinum
- d. Perdarahan (perdarahan gusi, epistaksis, petekie, hematoma, hematemesis, dan melena)
- e. Nyeri tulang
- f. Pembesaran hati dan limpa
- g. Pada anak laki-laki mungkin terdapat pembesaran testis tanpa disertai nyeri
- h. Sakit kepala, wajah asimetris
- i. Penurunan kesadaran, kejang, atau kelainan neurologi lainnya
- j. Gejala konstitutional seperti mudah lelah, rewel, nafsu makan menurun, penurunan berat badan.

2. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan gejala sebagai berikut berdasarkan tabel 2 berikut:

Tabel 2. Pemeriksaan Fisik pada Kecurigaan LLA

Sistem	Temuan
Tanda Vital	Demam, takikardi, hipotensi/hipertensi, takipnea, saturasi oksigen menurun
Pemeriksaan Antropometri berdasarkan BB dan PB maupun lengan atas/tebal lipatan kulit	Malnutrisi
Keadaan Umum	Tampak sakit
Kulit	Pucat, petekie, ekimosis, lesi kulit, massa palpabel
Kepala/Mata/THT	Bengkak wajah, anemis konjungtiva, pembesaran tonsil, pembesaran gusi, perdarahan gusi, edema papil, perdarahan/lesi pada retina
Leher	Limfadenopati, kaku kuduk
Paru-Paru/Respiratori	Distress pernapasan, stridor, efusi pleura (penurunan suara napas vesikular)
Jantung/Kardiovaskular	Takikardia, S3/4 gallop, bunyi jantung <i>muffle</i> , perfusi perifer yang buruk
Abdomen/Pelvis	Hepatomegali, splenomegali
Kelenjar Getah Bening	Pembesaran kelenjar getah bening aurikular posterior, servikal, supraklavikular, infraklavikular, <i>axilla</i> , epitrokhlear, inguinal, femoral, popliteal
Ekstremitas	Bengkak, nyeri
Sistem Saraf	Kelumpuhan saraf kranial contoh <i>Bell's palsy</i> , paraplegia, kelemahan anggota gerak

3. Pemeriksaan Penunjang

Tujuan pemeriksaan penunjang LLA adalah untuk menegakkan diagnosis, komplikasi, penentuan tata laksana umum dan khusus, penentuan prognosis penyakit serta berdasarkan ketersediaan sumber daya. Pendekatan bertingkat ini memungkinkan penyesuaian layanan di berbagai level fasilitas kesehatan.

a. Pemeriksaan laboratorium darah perifer

Pemeriksaan laboratorium terdiri dari pemeriksaan darah perifer lengkap dan morfologi darah tepi. Pemeriksaan darah perifer lengkap meliputi hemoglobin, leukosit, trombosit, MCV (*mean corpuscular volume*), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) dan hitung jenis. Apabila laboratorium menggunakan alat hematologi otomatis untuk hitung jenis maka kekurangan pemeriksaan ini blas dapat tidak terdeteksi namun terhitung sebagai limfosit ataupun monosit. Oleh karena itu disarankan melakukan pemeriksaan konfirmasi berupa hitung jenis manual menggunakan sediaan apus darah tepi. Pada pemeriksaan tersebut dapat ditemukan: bisitopenia dengan leukositosis atau pansitopenia, anemia dengan morfologi normositik normokrom. Leukosit dapat ditemukan dalam jumlah rendah, normal, atau tinggi. Sering ditemukan penurunan jumlah trombosit. Pada morfologi darah tepi dapat ditemukan sel blas.

b. Pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang

Diagnosis leukemia akut ditegakkan dengan adanya $\geq 20\%$ sel blas pada aspirasi sumsum tulang. Sel blas tipikal pada LLA-B berukuran kecil hingga sedang dengan sitoplasma sedikit, kromatin inti halus hingga sedikit padat, dan anak inti dapat ditemui atau tidak. Pada kasus yang jarang, metastasis tumor padat meliputi neuroblastoma dan rabdomiosarkoma dapat menyerupai leukemia (misdiagnosis).

Penilaian morfologi apusan aspirat sumsum tulang dengan pewarnaan Wright-Giemsa, MGG atau pewarnaan Wright. Aspirasi sumsum tulang dapat dilakukan pada regio spina iliaka posterior superior (SIPS) atau regio spina iliaka anterior superior (SIAS) untuk anak usia >2 tahun dan pada tibia untuk anak usia <2 tahun.

Bahan pemeriksaan morfologi sumsum tulang adalah aspirat sumsum tulang, volume minimal 3 mL dengan antikoagulan EDTA. Bahan ini stabil pada suhu ruang hingga 6 jam sebelum dilakukan pemeriksaan, namun kualitas hasil pemeriksaan lebih baik apabila dikerjakan dalam kurun waktu kurang dari 4 jam setelah pengambilan sampel. Sel dalam aspirat sumsum tulang lebih banyak jika dibandingkan darah perifer, sehingga perubahan degeneratif dapat terjadi lebih cepat, dengan demikian, pembuatan preparat apus langsung pasca pengambilan sampel direkomendasikan untuk mendapatkan morfologi yang baik. Selalu sertakan keterangan klinis dan hasil pemeriksaan hematologi rutin terakhir untuk membantu interpretasi hasil pemeriksaan. Bila melakukan rujukan pemeriksaan morfologi sumsum tulang sebaiknya dibuatkan preparat apus slide sebanyak lima buah tanpa fiksasi dan pewarnaan.

Modalitas lain dalam mendiagnosis LLA selain dari bahan aspirasi, yaitu biopsi trephine sumsum tulang. Apabila ditemukan kondisi dry tap maka sebaiknya diperiksakan morfologi sel blas dari bahan biopsi trephine yang dijadikan blok parafin. Fiksasi bahan biopsi harus adekuat menggunakan formalin buffer 10% dan waktu fiksasi minimal 8-12 jam. Biopsi sumsum tulang menggunakan pewarnaan standar hematoksilin dan eosin (H&E). Pada biopsi sumsum tulang, dapat dinilai selularitas sel hematopoietik, maturasi seri mieloid dan eritroid, jumlah/persentase sel blas, morfologinya, dan fibrosis. Pada tahap selanjutnya, dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk menentukan kepastian lineage (myeloid, B-lymphoblast atau T-lymphoblast). Marker IHK yang digunakan untuk mieloid adalah CD34, CD117, CD71, CD61, MPO, CD33, CD15, dst), sedangkan marker IHK untuk limfoblas adalah TdT dan CD34, serta CD20, CD79a dan PAX5 untuk LLA-B, serta CD3, CD4, CD5, CD7, dan CD8 untuk LLA-T.

c. Pemeriksaan Imunofenotipe

Sesuai dengan standar WHO, penegakan diagnosis leukemia limfoblastik akut (LLA) memerlukan pendekatan multimodal yang mencakup pemeriksaan sitomorfologi, *immunophenotyping*, serta identifikasi kelainan genetik. Standar emas evaluasi diagnostik

mencakup pemeriksaan sitologi apus darah tepi dan aspirasi sumsum tulang, evaluasi histologis biopsi inti sumsum tulang, *immunophenotyping* dengan *flow cytometry*, serta pemeriksaan sitogenetik, FISH, RT-PCR, dan sekuensing. Namun, tidak semua pusat layanan memiliki akses lengkap terhadap modalitas tersebut. Oleh karena itu, patolog diharapkan dapat memanfaatkan seluruh fasilitas diagnostik yang tersedia secara optimal, meminimalkan ketidakpastian diagnosis, menyampaikan keterbatasan yang ada, dan memberikan informasi prognostik maupun prediktif secara maksimal.

Immunophenotyping merupakan komponen penting dalam membedakan LLA dari jenis leukemia lain, serta dalam menentukan garis keturunan (LLA-B, LLA-T, AML, atau MPAL (*Mixed Phenotype Acute Leukemia*), stratifikasi risiko, pemilihan terapi yang tepat dan *cost-effective*, serta pemantauan penyakit residual minimal (MRD). Modalitas utama yang digunakan adalah *flow cytometry*, dengan alternatif berupa imunohistokimia (IHC) atau pewarnaan sitokimia (misalnya MPO). Sampel ideal diperoleh dari aspirasi sumsum tulang, namun darah perifer dapat digunakan bila jumlah absolut sel blast $>1000/\mu\text{L}$, dengan volume minimal 3–4 mL dalam antikoagulan EDTA. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan dalam waktu <24 jam setelah pengambilan untuk menjaga integritas morfologi dan ekspresi antigen.

Tabel 3. Penetapan populasi sel blas berdasarkan antigen terdeteksi

<i>Lineage</i>	Antigen Terdeteksi
Mieloid	MPO positif
	Antigen monositik (minimal terdeteksi 2 antigen dari CD11c, CD14 atau CD64)
Limfosit Sel T	CD3 sitoplasmik (<i>flow cytometry</i> menggunakan antibodi terhadap CD3 rantai epsilon, Imunohistokimia yang menggunakan poliklonal anti-CD3 antibodi dapat mendeteksi CD3 rantai zeta yang tidak spesifik untuk sel T) atau CD 3 permukaan (jarang pada MPAL)
Limfosit Sel B	CD19 kuat dengan minimal terdeteksi salah satu

	antigen berikut: CD79a, cCD22, CD10 positif kuat. CD 19 dim dengan minimal terdeteksi 2 antigen berikut: CD79a, cCD22, CD10 positif kuat
--	--

Pola ekspresi penanda imunologis untuk klasifikasi subtipen T-LLA menurut EGIL menunjukkan tahapan maturasi sel T dari Pro-T hingga Medullary-T, dengan variasi ekspresi marker seperti CD1a, CD3, CD4, CD8, CD34, dan TdT yang digunakan untuk mendukung diagnosis dan stratifikasi risiko, seperti yang terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Ekspresi penanda maturasi sel T

Subtipen Immunologis (Klasifikasi EGIL)	C D1 a	C D2	cC D 3	sC D 3	C D 4	C D5	C D7	C D8	C D 34	TdT	Persentase Kasus (Dewasa – Anak)
<i>Pro-T-LLA (T-I)</i>	-	-	+	-	-	-	+	-	+/-	+	4 – 5
<i>Pre-T-LLA (T-II)</i>	-	+	+	-	-	+	+	-	+/-	+	25 – 47
<i>Cortical-T-LLA (T-III)</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	40 – 60
<i>Medullary-T-LLA (T-IV)</i>	-	+	+	+	+/-	+	+	+/-	-	+/-	

Dengan beragamnya panel yang digunakan dalam berbagai kelompok penelitian. Tabel 5 di bawah ini menunjukkan rekomendasi bertingkat untuk penggunaan panel penanda *flow cytometry* dan/atau imunohistokimia (IHK) yang perlu dievaluasi, berdasarkan sumber daya yang tersedia. Antigen yang direkomendasikan dipilih sebagai kebutuhan minimum untuk menegakkan diagnosis leukemia serta membedakan antara LLA-B, LLA-T, dan LMA. Selain itu di Indonesia terdapat paket panel pemeriksaan sederhana yaitu: *acute leukemia orientation tube* (ALOT) yang relatif lebih mudah dalam penggunaannya namun memiliki panel yang terbatas. Penggunaannya dilakukan secara

bertahap sebagai berikut:

- 1) ALOT 1: digunakan untuk membedakan sel blas limfoid dan mieloid secara awal,
- 2) ALOT 2: ditambahkan untuk identifikasi lebih lanjut pada kasus limfoid,
- 3) ALOT 3: digunakan bila diperlukan untuk klarifikasi lebih lanjut pada kasus-kasus yang kompleks atau tidak khas.

Rekomendasi evaluasi penanda imunofenotipik menggunakan *flow cytometry* dan/atau imunohistokimia berdasarkan tingkat layanan patologi, mulai dari esensial hingga aspiratif. Kombinasi penanda pada masing-masing level meningkatkan akurasi klasifikasi garis keturunan dan subtipe leukemia akut, serta mendukung diferensiasi dari limfoma matur, seperti yang terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Rekomendasi Evaluasi Penanda *Flow Cytometry* dan/atau Imunohistokimia (IHK)

Tingkat Layanan Patologi	Imunofenotipe	Tingkat Akurasi
<i>Essential</i> – Level 1	cyCD3 (FC atau IHC) cyMPO (FC, IHC, atau cytochemistry) CD34 (FC atau IHC) Salah satu dari: CD19 (FC atau IHC) cyCD79a (FC atau IHC) PAX5 (IHC) nuTdT	~90%
Bersamaan dengan pemeriksaan morfologi, penanda-penanda di atas memungkinkan penentuan tingkat imaturitas (CD34+, TdT+) serta penetapan garis keturunan sebagai sel T (CD3+), sel B (CD19+), atau mieloid (CD3-, CD19-/rendah, MPO ±) pada sebagian besar kasus.		

<i>Essential:</i> <i>Advanced –</i> <i>Level 2</i>	CD45 (FC) CD19 (FC atau IHC) cyCD79a (FC atau IHC) PAX5 (IHC) CD20 (FC atau IHC) Kappa (FC) Lambda (FC) CD10 (FC atau IHC) CD22 (FC atau IHC) CD1a (FC atau IHC) CD4 (FC atau IHC) CD8 (FC atau IHC) CD5 (FC atau IHC) CD7 (FC atau IHC) CD13 (FC) CD33 (FC atau IHC) CD117 (FC atau IHC) *CD38 (jika dilakukan evaluasi penyakit residual/MRD)	~95%
<p>Bersama dengan penanda level 1, penanda level 2 memungkinkan penentuan lebih lanjut terhadap tingkat imaturitas (misalnya CD1a+ pada sel T atau CD117+ pada garis mieloid), pengecualian limfoma matur (CD20 kuat dengan restriksi rantai ringan pada sel B; CD4 atau CD8 restriktif pada sel T), serta penetapan garis keturunan sebagai sel T (CD5+, CD7+), sel B (CD22+, CD79a+, PAX5+), atau mieloid (CD13+, CD33+, CD117+). Kombinasi ini umumnya cukup untuk membedakan antara limfoblas B leukemik dan hematogon pada sebagian besar kasus LLA-B (menggunakan penanda CD45, CD34, CD38, CD19, CD10, CD20, dan CD22).</p>		
<i>Aspirational</i> <i>(Ideal)</i>	CD11b (FC) CD14 (FC) CD38 (FC) CD56 (FC atau IHC) CD41 atau CD42b atau CD61 (FC atau IHC) CD64 (FC) CD66c CD123 (FC atau IHC) HLA-DR (FC atau IHC)	>95%
<p>Bersama dengan penanda level 1 dan 2, penanda-penanda di atas memungkinkan pengecualian limfoma sel T matur (sel T matur dengan ekspresi CD4 atau CD8 yang restriktif), serta membantu subklasifikasi leukemia akut, termasuk leukemia promielositik akut (APL) yang ditandai dengan CD34-, HLA-DR-, CD117+; leukemia monositik/monoblastik akut (CD14+, CD64+, HLA-DR+); leukemia megakariositik akut (CD41, CD42b, atau CD61+); AML dengan fenotipe RAM (CD56+, CD45 rendah, CD38 rendah, HLA-DR rendah); dan neoplasma sel dendritik</p>		

plasmatoid blastik (CD4+, CD56+, CD123+).

Singkatan: *FC*, *flow cytometry*; *HLA*, *human leukocyte antigen (antigen leukosit manusia)*; *IHC*, *immunohistochemistry (imunohistokimia)*

d. *Minimal Residual Disease (MRD)*

Pemeriksaan *minimal residual disease* (MRD) pasca induksi memegang peranan penting dalam evaluasi respons terapi dan menjadi komponen utama dalam penentuan stratifikasi risiko pada hampir semua protokol LLA terbaru. Berbagai metode dapat digunakan untuk menilai MRD, termasuk RT-PCR, qPCR, *flow cytometry*, dan *next generation sequencing* (NGS). Di antara metode tersebut, *flow cytometry* merupakan salah satu pilihan yang banyak digunakan karena memiliki sensitivitas yang baik, yaitu mencapai 10^{-4} dengan penggunaan 8–12 warna. Meskipun sedikit lebih rendah dibandingkan metode molekuler seperti PCR, sensitivitas *flow cytometry* tetap lebih unggul dibandingkan teknik sitogenetik dan FISH. Keuntungan lain dari *flow cytometry* adalah cakupannya yang luas—dapat diaplikasikan pada 90–95% kasus keganasan hematologi, memiliki kesesuaian >80% dengan metode molekuler, akses pemeriksaan yang lebih mudah, waktu pemeriksaan yang lebih singkat (*turnaround time*), serta biaya yang relatif lebih rendah dibandingkan metode PCR.

Penilaian *minimal residual disease* (MRD) LLA dapat dilakukan menggunakan panel imunofenotipe berdasarkan *leukemia-associated phenotypes* (LAP). Protokol standar EuroFlow merekomendasikan sejumlah penanda minimal untuk MRD pada LLA-B, antara lain CD20, CD58, CD66c, CD10, CD38, CD9, CD22, CD24, CD123, dan CD81.

Beberapa negara berkembang melakukan modifikasi terhadap rekomendasi EuroFLow terutama untuk mengurangi biaya dan teknik pemeriksaan yang rumit terutama untuk LLA-B, sementara untuk LLA-T masih sangat terbatas. Indonesia, telah mengadaptasi panel MRD LLA-B yang terdiri atas CD38, CD10, CD73, CD123, CD200, CD20, CD58, CD66c, dan CD81, dengan CD34, CD19, dan CD45 sebagai *backbone markers*. Brazil,

menggunakan panel yang lebih sederhana (*lite MRD*), pada sarana kesehatan yang belum memiliki ahli *flow cytometry*. Pemeriksaan ini dilakukan pada hari ke-15, berdasarkan persentase sel CD19+ yang juga mengekspresikan CD10 dan/atau CD34. Hasil dinyatakan positif bila ditemukan 1 sel leukemia per 10.000 sel, atau $\geq 0,01\%$. MRD menggunakan metode ini hanya digunakan pada akhir induksi untuk mendeteksi sel limfoid imatur yang mengekspresikan CD19 dan CD10 dan/atau CD34 yang dapat dengan mudah mengalami repopulasi di sumsum tulang. Pada kasus CD10 negatif, pemeriksaan dapat juga dilakukan dengan CD19+/CD34+.

Ambang batas penentuan *Minimal Residual Disease* (MRD) pada akhir fase induksi (EOI) dan konsolidasi (EOC) untuk LLA galur B dan T, berdasarkan rekomendasi COG dan BFM. Nilai ambang ini digunakan untuk stratifikasi risiko dan evaluasi respons awal terapi, seperti yang ditunjukkan pada tabel 6.

Tabel 6. Ambang Batas Penentuan *Minimal Residual Disease* (MRD) Berdasarkan Rekomendasi COG dan BFM menggunakan *Flow Cytometry*

Galur	COG		BFM	
	EOI	EOC	EOI	EOC
B	<0.01% kecuali <0.1% untuk dT	<0.01%	<0.01% hanya untuk <i>SR_{fav}</i>	<0.05%
T	<0.1%	<0.1%	Tidak ada	<0.05%

Singkatan: dT: *double trisomy* : trisomi ganda (Trisomi 4 dan 10),

EOI: *end of induction* : akhir fase induksi, EOC: *end of consolidation* : akhir fase konsolidasi, SR_{fav}: *standard risk favorable* : risiko standar dengan prognosis baik

e. Pemeriksaan genetik dan molekuler lain

Pemeriksaan genetik dan molekuler merupakan komponen penting dalam karakterisasi biologis LLA dan berperan dalam penentuan klasifikasi, stratifikasi risiko, serta pemilihan terapi yang sesuai. Klasifikasi genetik dapat dihubungkan dengan prekursor LLA-B maupun LLA-T, dengan metode yang digunakan antara lain sitogenetik (*G-banding*), FISH, PCR, MLPA, *SNP arrays* dan *Next Generation Sequencing* (NGS) dari sumsum tulang maupun darah perifer (tabel 7). Pemeriksaan genetik yang direkomendasikan bergantung dari jenis kelainannya, seperti:

- 1) Status ploidi (*hypodiploidy* atau *hyperdiploidy*) yang dapat diketahui dari pemeriksaan sitogenetik/*karyotyping*, *flow cytometry* (DNA index), atau FISH (*Interphase Fluorescence in Situ Hybridization*), *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), *Next Generation Sequencing* (NGS)
- 2) Beberapa mutasi translokasi yang umum ditemukan pada LLA adalah: t(9;22)(q34.1;q11.2), t(v;11q23.3), t(12;21)(p13.2;q22.1), t(1;19)(q23;p13.3), t(5;14)(q31.1;q32.3), dan t(17;19)(q21-q22;p13), dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan sitogenetik/*karyotyping* maupun teknologi NGS. Fusi gen yang relevan secara klinis, seperti *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *IL3-IGH*, dan *TCF3-HLF*, umumnya diperiksa menggunakan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR), *fluorescence in situ hybridization* (FISH), atau NGS. Delesi gen seperti *IKZF1*, yang berperan dalam stratifikasi risiko dan prognosis, dapat dideteksi melalui *karyotyping*, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), atau NGS. Fusi *BCR-ABL1* merupakan penanda utama leukemia Ph-positif dan dapat dideteksi melalui RT-PCR, FISH, maupun NGS. Jika hasil menunjukkan *BCR-ABL1* negatif, maka diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk mengidentifikasi fusi gen atau mutasi lain yang berhubungan dengan subtipe *LLA BCR-ABL1-like* (Ph-like LLA), menggunakan pendekatan berbasis ekspresi gen dan panel molekuler. Pada LLA tipe B, fusi gen seperti *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *TCF3-HLF*, dan *BCR-ABL1* merupakan target utama pemeriksaan, disertai evaluasi

mutasi yang berkaitan dengan subtipe Ph-like. Selain itu, delesi gen penting seperti *IKZF1*, *PAX5*, dan *CDKN2A/2B* memiliki nilai prognostik signifikan, khususnya bila ditemukan dalam kombinasi yang dikenal sebagai *IKZF1plus*. Pemeriksaan fusi gen dilakukan melalui PCR, FISH, atau NGS, sedangkan status ploidi dapat dianalisis menggunakan flow cytometry (DNA index), karyotyping, atau MLPA.

- 3) Pada LLA tipe T, kelainan genetik yang umum dijumpai meliputi mutasi aktivasi *NOTCH1* dan *rearrangement* pada gen transkripsi seperti *TLX1* (*HOX11*), *TLX3* (*HOX11L2*), *LYL1*, *TAL1*, dan *KMT2A*. Sekitar 50% kasus LLA-T memiliki mutasi *NOTCH1*, dan 10–15% disertai mutasi *FBXW7*, yang memperpanjang aktivasi jalur *NOTCH*. Kombinasi mutasi *NOTCH1* dan *FBXW7* dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik serta respons *minimal residual disease* (MRD) yang rendah, meskipun peran prediktifnya secara independen masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Berbagai pedoman merekomendasikan pemeriksaan genetik berdasarkan stratifikasi risiko dan ketersediaan fasilitas diagnostik, sebagaimana dirangkum dalam tabel 7.

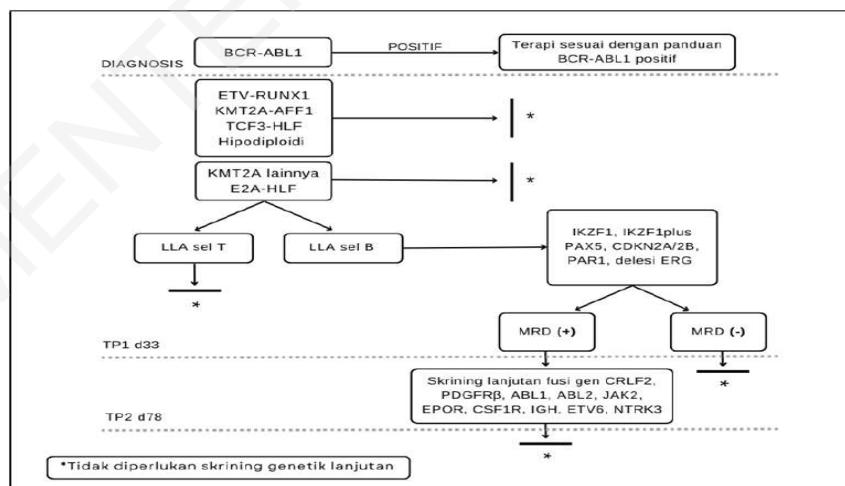
Tabel 7. Panduan metodologi skrining genomik dasar

Kelainan genetik / abnormalitas kariotipng	Metode pemeriksaan					
	Array (opsional)	FISH	RT-PCR	MLPA	G/R Banding	NGS (opsional)
<i>High Hiperdiploidi</i> (HeH: kromosom 51–65/67)	✓	-	-	-	✓	✓
<i>Low Hiperdiploid</i> (HoL: kromosom 30–39)	✓	-	-	-	✓	✓
<i>Near Haploidy</i> (NH: kromosom 25–29)	✓	-	-	-	✓	✓
<i>iAMP21</i>	✓	✓	-	-	-	✓
<i>KMT2A rearrangements</i>	-	✓	-	-	✓	✓
<i>BCR-ABL1</i> ,	-	✓	✓	-	✓	✓

Kelainan genetik / abnormalitas kariotiping	Metode pemeriksaan					
	Array (opsion al)	FIS H	RT-PCR	MLPA	G/R Banding	NGS (opsional)
<i>ETV6/RUNX1, TCF3-HLF, TCF3-PBX1</i>						
<i>Fusi ABL-class dan lainnya (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB) (opsional)</i>	-	√	-	-	-	√
<i>Copy number alterations BTG1, CDKN2A/2B, EBF1, ETV6, IKZF1, PAR1, PAX5, RB1</i>	√	-	-	√	-	√

Sumber: CPG European/Together Protocol Moorman AV.SIOPE Meeting, Prague 2019

Pemeriksaan awal mencakup status ploidi (hipodiploidi, hiperdiploidi), serta deteksi fusi gen dan mutasi yang relevan merupakan penapisan awal berdasarkan rekomendasi SIOPE/ESCP (Gambar 1).



Gambar 1. Algoritma pemeriksaan diagnosis dasar pada protokol SIOPE/ESCP

Pada pendekatan stratifikasi, standar klasifikasi seperti BFM dan COG menentukan mutasi atau kelainan genetik tertentu yang wajib ditapis. Pemeriksaan tambahan termasuk mutasi pada jalur ABL-class, *CRLF2*, *JAK2*, dan rearrangement lainnya dilakukan sesuai kebutuhan klinis atau bila hasil MRD tidak sesuai harapan. Berikut ini panduan metodologi skrining genomik dasar yang menjelaskan kelainan genetik atau abnormalitas *karyotyping* dan metode pemeriksaan yang digunakan yang dijelaskan pada tabel 8.

Tabel 8. Pemeriksaan genetik relevan untuk stratifikasi dan perubahan genetik lainnya

Kelainan Genetik	Relevansi untuk stratifikasi	Sifat	Kelompok Target
<i>BCR-ABL1</i>	Ya	Wajib	Seluruh pasien
<i>KMT2A rearrangement</i>	Ya (untuk LLA bayi)	Wajib	LLA bayi
<i>KMT2A/AFF1</i>	Ya	Wajib	Seluruh pasien
Identifikasi partner gen KMT2A lainnya	Tidak	Opsional	
<i>ETV6/RUNX1</i>	Ya	Wajib	LLA-B
<i>TCF3/PBX1</i>	Tidak	Wajib	LLA-B
<i>TCF3/HLF</i>	Ya	Wajib	LLA-B
Hipodiploidi	Ya	Wajib	LLA-B
Hiperdiploidi	Tidak	Wajib	LLA-B
Delesi <i>IKZF1</i>	Ya	Wajib	LLA-B
Delesi <i>PAX5</i>	Ya (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	Wajib (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	LLA-B (kecuali pasien dengan <i>BCR-ABL1</i> , <i>KMT2A rearrangement</i> , <i>TCF3 rearrangement</i> ,
Delesi <i>CDKN2A/2B</i>			
<i>P2RY8/CRLF2 (del PAR1)</i>			

Kelainan Genetik	Relevansi untuk stratifikasi	Sifat	Kelompok Target
			hipodiploidi)
Delesi <i>PAX5</i>			LLA-B (kecuali pasien dengan BCR-ABL1, KMT2A rearrangement, TCF3 rearrangement, hipodiploidi)
Delesi <i>CDKN2A/2B</i>	Ya (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	Wajib (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	LLA-B (kecuali pasien dengan BCR-ABL1, KMT2A rearrangement, TCF3 rearrangement, hipodiploidi)
<i>P2RY8/CRLF2 (del PAR1)</i>	Ya (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	Wajib (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	Seluruh pasien yang masuk kriteria <i>IKZF1</i> plus
<i>Delesi ERG</i>	Ya (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	Wajib (hanya untuk subgrup <i>IKZF1</i> plus)	Seluruh pasien yang masuk kriteria <i>IKZF1</i> plus
<i>ABL1 rearrangement</i>	Tidak	Opsional	Seluruh pasien LLA-B dengan hasil MRD hari 33 positif
<i>ABL2 rearrangement</i>	Tidak	Opsional	(kecuali pasien dengan BCR-ABL1, KMT2A rearrangement, TCF3 rearrangement, hipodiploidi)
<i>CSF1R Rearrangement</i>	Tidak	Opsional	-
<i>PDGFRB Rearrangement</i>	Tidak	Opsional	-
<i>IGH rearrangement</i>	Tidak	Opsional	-
<i>CRLF2 Rearrangement</i>	Tidak	Opsional	-
<i>EPOR</i>	Tidak	Opsional	-

Kelainan Genetik	Relevansi untuk stratifikasi	Sifat	Kelompok Target
<i>rearrangement</i>			
<i>ETV6 rearrangement</i>	Tidak	Opsional	-
<i>NTRK3 rearrangement</i>	Tidak	Opsional	-
<i>Mutasi JAK2</i>	Tidak	Opsional	-
<i>Mutasi NOTCH1</i>	Tidak	Opsional	LLA-T
<i>TLX1(HOX11), TLX3(HOX11L2), LYL1, TAL 1 Rearrangement</i>	Tidak	Opsional	LLA-T

Sumber: *European Standard Guideline*

f. Analisis Cairan Serebrospinal (CSS)

Pemeriksaan jumlah dan morfologi sel blas juga dapat dilakukan dari cairan serebrospinal (CSS). Pemeriksaan ini juga dilakukan untuk melihat adanya keterlibatan susunan saraf pusat (SSP) dengan waktu pelaksanaan disesuaikan dengan rentang protokol. Klasifikasi keterlibatan SSP pada leukemia adalah sebagai berikut:

- 1) SSP 1: leukosit $<5/\text{mm}^3$, tidak ditemukan sel blas,
- 2) SSP 2: leukosit $<5/\text{mm}^3$, ditemukan sel blas,
- 3) SSP 3: leukosit $>5/\text{mm}^3$, ditemukan sel blas

Jika didapatkan pungsi lumbal traumatis pada pasien dengan blas darah perifer positif, perhitungan berikut dapat digunakan untuk membantu menentukan adanya leukemia pada SSP, namun perlu dicatat dalam buku pemantauan pelaksanaan pengobatan setiap pasien.

Pada beberapa pedoman memperhitungkan jumlah eritrosit dan keterlibatan manifestasi neurologis dalam klasifikasinya seperti uraian berikut:

Leukosit CSS/eritrosit CSS $>2 \times$ leukosit darah/eritrosit darah

- a) SSP 1: tidak ada temuan klinis atau pencitraan dari keterlibatan SSP dan tidak ada sel blas pada preparat *cytospin* CSS, tidak memandang jumlah leukosit dan kontaminasi sel darah merah
- b) SSP 2: tidak ada temuan klinis atau pencitraan dari keterlibatan SSP dan:
 - (1) SSP 2a: $<10/\mu\text{l}$ sel darah merah dan tidak ada kontaminasi makroskopis dengan darah; $\leq 5/\mu\text{l}$ leukosit dan positif mengandung sel blas pada *cytospin*.
 - (2) SSP 2b: Mengandung kontaminasi makroskopis darah dan/atau $\geq 10/\mu\text{l}$ sel darah merah; $\leq 5/\mu\text{l}$ leukosit dan positif mengandung sel blas pada *cytospin*.
 - (3) SSP 2c: Mengandung kontaminasi makroskopis darah dan/atau $\geq 10/\mu\text{l}$ sel darah merah; $>5/\mu\text{l}$ leukosit dan positif mengandung sel blas pada *cytospin*, namun negatif pada algoritma (contoh: leukosit CSS/eritrosit CSS <2 x leukosit darah/eritrosit darah)
- c) SSP 3: terdapat bukti keterlibatan SSP
 - (1) SSP 3a: $<10/\mu\text{l}$ sel darah merah dan tidak ada kontaminasi makroskopis dengan darah; $>5/\mu\text{l}$ leukosit dan positif mengandung sel blas positif pada *cytospin*.
 - (2) SSP 3b: $\geq 10/\mu\text{l}$ sel darah merah dan/atau ada kontaminasi makroskopis dengan darah; $>5/\mu\text{l}$ leukosit dan positif mengandung sel blas positif pada *cytospin* dan juga positif pada algoritma di bawah (contoh: leukosit CSS/eritrosit CSS >2 x leukosit darah/eritrosit darah)
 - (3) SSP 3c: Temuan klinis atau pencitraan adanya keterlibatan SSP
 - (a) Massa pada SSP atau infiltrasi leptomeningeal pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan/atau *Computed Tomography* (CT).
 - (b) Palsy saraf kranial tanpa manifestasi ekstraserebri. CSS diambil dengan cara pungsi, dengan jumlah ideal 3mL, namun jumlah 1 mL masih dapat diterima. Spesimen wajib dikirim segera dalam

kondisi segar ke laboratorium Patologi Anatomi (PA). Dalam kondisi tertentu dimana terdapat halangan mengirim ke laboratorium PA, maka cairan dimasukan ke dalam kulkas suhu 4 derajat Celcius dan sesegera mungkin dikirim ke laboratorium PA dalam waktu <48 jam. Identifikasi sel blas dilakukan dengan pemeriksaan sentrifugasi sel (*cytospin*). Cairan selanjutnya akan diwarnai dengan pulasan Papanicolaou (PAP) pada slide. Pada kondisi dimana didapatkan banyak sel blas pada LCS, maka dapat dilakukan *cell block* dan kemudian dilanjutkan ke pemeriksaan IHK.

Deteksi keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) pada leukemia akut memiliki tantangan tersendiri, terutama karena jumlah sel dalam cairan serebrospinal (CSS) sangat sedikit. Pemeriksaan sitomorfologi tradisional memerlukan minimal 5% sel blas dalam cairan untuk dapat terdeteksi, sedangkan *immunophenotyping* melalui *flow cytometry* memiliki sensitivitas yang jauh lebih tinggi, hingga 0,2%. Penggabungan kedua modalitas ini dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifitas deteksi keterlibatan SSP. Namun, akurasi pemeriksaan sangat bergantung pada jumlah dan viabilitas sel dalam sampel CSS, sehingga idealnya harus dianalisis di laboratorium dalam waktu kurang dari satu jam sejak pengambilan. Penundaan dalam pengiriman sampel dapat mempengaruhi hasil dan harus dicantumkan dalam interpretasi.

Penilaian jumlah sel pada CSS umumnya masih dilakukan secara manual melalui preparat *cytospin*, namun teknik ini memiliki keterbatasan dari sisi sensitivitas dan reproduksibilitas. Sebagai alternatif, analisis *flow cytometry* pada CSS telah muncul sebagai metode yang lebih sensitif dan spesifik dalam mendekripsi keterlibatan SSP oleh sel leukemia. Beberapa studi prospektif menunjukkan bahwa metode ini mampu mendekripsi keterlibatan SSP 2-3 kali lebih banyak dibandingkan teknik *cytospin* konvensional, termasuk pada kasus dengan risiko rendah keterlibatan SSP. Selain itu, keberadaan sel leukemia di CSS yang terdeteksi melalui *flow cytometry* juga telah dikaitkan dengan

luaran klinis yang lebih buruk dalam sejumlah penelitian.

Pungsi Lumbal Traumatik

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pungsi lumbal traumatis dengan sel blas (TLP+) maupun keterlibatan SSP 2 (atraumatik dengan <5 sel blas/ μL) saat diagnosis berhubungan dengan peningkatan risiko relaps pada SSP. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penetrasi metotreksat (MTX) yang buruk ke ruang meningen akibat adanya hematoma ekstradural pada lokasi pungsi. Oleh karena itu, pasien dengan jumlah eritrosit >10 sel/ μL disertai keberadaan sel blas dalam cairan serebrospinal, atau terbukti mengalami keterlibatan SSP 2 pada diagnosis, disarankan untuk mendapatkan terapi intratekal mingguan (mengandung MTX dan/atau sitarabin) selama minggu ke-1 hingga ke-4 fase induksi. Sebaliknya, pada kasus pungsi lumbal traumatis tanpa sel blas, cukup diberikan terapi intratekal standar.

Pungsi lumbal diagnostik sebaiknya tidak dilakukan tanpa pemberian kemoterapi intratekal secara bersamaan, karena meningkatkan risiko penyebaran sel blas ke SSP. Studi *Tokyo Children's Cancer Study Group* L89-12 menunjukkan bahwa penundaan triple intrathecal (TIT) tidak mempengaruhi kesintasan. Oleh sebab itu, pungsi lumbal pertama biasanya dilakukan setelah fase pra-induksi steroid, ketika sel blas tidak lagi terdeteksi di darah tepi, umumnya pada minggu pertama. Pendekatan ini bertujuan mengurangi risiko pungsi traumatis. Untuk keamanan dan efektivitas, pungsi lumbal pertama direkomendasikan dilakukan bersamaan dengan kemoterapi intratekal, dalam kondisi anestesi umum atau sedasi dalam.

g. Pemeriksaan Radiologis

1) Sistem Saraf Pusat (SSP)

Pemeriksaan CT (*Computed Tomography*) scan atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) kepala dan spinal diindikasikan untuk pasien dengan defisit neurologis akibat lesi intrakranial atau intramedular/intradural spinal. Temuan berupa penebalan dan penyangatan patologis pada leptomeningen, pachymeningen, atau nervus kranialis menandakan infiltrasi leukemia pada sistem saraf pusat. Lesi

fokal atau massa pada dura juga dapat menjadi salah satu manifestasi leukemia.

Selain itu, CT scan dan MRI dapat mengidentifikasi komplikasi dari leukemia berupa perdarahan intrakranial atau trombus sinus venosus. Infeksi oportunistik pada kondisi imunodefisiensi berupa infeksi fungal atau abses dapat terlihat sebagai lesi fokal dengan penyangatan perifer (*rim enhancement*).

Keterlibatan spinal pada leukemia bermanifestasi sebagai penyangatan abnormal intradural atau intramedular. Massa paravertebra dengan/tanpa destruksi vertebra dapat terbentuk sebagai manifestasi ekstramedular dari leukemia. Neurotoksisitas akibat metotreksat dapat dilihat dengan baik menggunakan MRI yang berupa lesi leukoensefalopati.

2) Toraks

Untuk institusi yang tidak memiliki fasilitas flow cytometry dan imunohistokimia (IHK), keberadaan massa mediastinum dapat digunakan sebagai penunjang dalam membedakan antara B-LLA dan T-LLA. Namun, perlu dicatat bahwa nilai prediktif positif (PPV) dari keberadaan massa mediastinum terhadap diagnosis T-LLA adalah sebesar 84%, sehingga sekitar 16% pasien yang datang dengan massa mediastinum ternyata memiliki B-LLA.

Radiografi toraks dapat menjadi modalitas awal untuk mengidentifikasi keterlibatan organ dan struktur toraks, antara lain mediastinum, paru, pleura, dan perikardium. Temuan pada radiografi toraks dapat dikonfirmasi pada *High-Resolution CT* (HRCT) toraks dengan kontras. limfadenopati mediastinum dan hilus memperlihatkan pelebaran mediastinum dan hilus pada radiografi toraks. HRCT toraks dapat mengidentifikasi lokasi dan ukuran kelenjar limfe secara akurat. Infiltrasi leukemia pulmoner dapat terlihat sebagai nodul dan konsolidasi pada radiografi dan HRCT scan toraks. Keterlibatan pleura pada leukemia dapat bermanifestasi sebagai massa, penebalan, atau efusi pleura. Efusi perikardium akan menunjukkan pembesaran

bayangan jantung pada radiografi toraks dan akumulasi cairan perikardium pada HRCT scan toraks.

3) Abdomen

Keterlibatan organ-organ abdomen dapat dievaluasi menggunakan ultrasonografi (USG), CT scan, dan/atau MRI abdomen. USG abdomen menjadi lini pertama pemeriksaan radiologis untuk mengidentifikasi infiltrasi leukemia pada hampir seluruh organ intraabdomen. CT scan dan MRI digunakan untuk menilai keseluruhan organ intraabdomen (termasuk saluran gastrointestinal), serta menentukan karakteristik lesi atau abnormalitas yang ditemui pada USG. Infiltrasi leukemia atau komplikasi kemoterapi pada saluran gastrointestinal bermanifestasi sebagai *typhlitis*, *pseudomembranous colitis*, atau *ischemic colitis*. Pada CT scan dan MRI, entitas tersebut terlihat sebagai penebalan segmental atau difus dinding usus dengan penyangatan terstratifikasi pada lapisan dinding ususnya.

4) Reproduksi

Infiltrasi testis ditandai dengan pembengkakan atau pembesaran ukuran testis. Keterlibatan testis pada pasien LLA lebih sering ditemui pada LLA-T dibandingkan sel B, meski insidensi leukemia testikular hanya 1-2% dari populasi pasien LLA. Pada USG testis, ditemui pembesaran testis unilateral atau bilateral dengan lesi fokal atau difus.

5) Muskuloskeletal

Radiografi dan MRI merupakan modalitas pilihan dalam menilai keterlibatan muskuloskeletal pada kasus LLA. MRI memiliki kelebihan dalam menilai abnormalitas sumsum tulang dan jaringan lunak. Radiografi memperlihatkan infiltrasi leukemia sebagai *lucent metaphyseal bands* dan osteopenia akibat penggantian sumsum tulang oleh deposisi sel leukemia. Pada MRI, infiltrasi leukemia akan terlihat sebagai lesi yang menyangat pasca kontras

h. Pemeriksaan Tambahan:

- 1) Profil kimia darah lainnya sesuai indikasi, misalnya fungsi hati: *serum glutamate oxaloacetate transaminase* (SGOT) dan *serum*

glutamate pyruvate transaminase (SGPT), bilirubin, albumin, dan fungsi ginjal: ureum dan kreatinin.

- 2) Panel sindrom tumor lisis jika terdapat hiperleukositosis: serum laktat dehidrogenase (LDH), asam urat, kalium, fosfat, kalsium, dan urinalisis
- 3) Pemeriksaan faktor koagulasi: prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen, D-dimer sesuai indikasi (pada perdarahan atau hiperleukositosis)
- 4) Biopsi kulit jika diperlukan (bila dicurigai leukemia kutis)
- 5) Biopsi testis jika diperlukan (bila dicurigai infiltrasi testis)
- 6) Persiapan kemoterapi:
 - a) Tes tuberkulin atau *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)
 - b) Pemeriksaan feses rutin untuk investigasi kecacingan
 - c) Pemeriksaan kebersihan gigi dan mulut
 - d) Pemeriksaan jantung: elektrokardiografi (EKG) dan ekokardiografi (ECHO) direkomendasikan untuk semua pasien yang mendapatkan terapi golongan antrasiklin, pasien dengan riwayat sakit jantung atau memiliki gejala disfungsi kerja jantung.

Rekomendasi pemeriksaan laboratorium dan pencitraan diagnostik yang perlu dilakukan sebelum, selama, dan setelah terapi leukemia, mencakup evaluasi fisik, status nutrisi, fungsi organ, serta skrining infeksi untuk mendukung keamanan dan keberhasilan pengobatan, seperti yang ditunjukkan pada tabel 9.

Tabel 9. Pemeriksaan Laboratorium dan Pencitraan Diagnostik Terkait Pengobatan

Pemeriksaan yang Direkomendasikan	Pra-Terapi	Pantau Secara Ketat, Sesuai Indikasi Selama Terapi	Akhir Terapi
Pemeriksaan fisik dan anamnesis (termasuk tanda-tanda vital)	X	X	X
Tinggi dan berat badan	X	X	X
Status nutrisi	X	X	X

Pemeriksaan Laboratorium Esensial			
Penentuan golongan darah dan skrining antibodi	X		
Hitung darah lengkap (FBC/CBC)	X	X	X
Koagulasi: PT/INR, PTT, fibrinogen (opsional), D-dimer (opsional)	X		
Panel kimia: natrium, kalium, klorida, albumin, BUN, CrCl, ALT, AST, bilirubin, kalsium, fosfor, glukosa	X	X	X
LDH, asam urat	X	X (hanya pada fase induksi)	
Panel fungsi hati (jika terpisah dari panel kimia): AST, ALT, bilirubin total, bilirubin langsung	X	X	X
Tes kehamilan jika diperlukan (β -hCG urin atau serum)	X	X	X
Serologi HIV	X		
Serologi CMV, EBV, HSV, VZV (opsional)	X		
Serologi/antigen Hepatitis B dan C (opsional)	X		
Biakan darah (jika demam)	X		
Evaluasi Esensial – Lainnya			

ECHO (sangat direkomendasikan, terutama jika terapi akan menggunakan antrasiklin)	X		X (jika menerima antrasiklin)
EKG (sangat direkomendasikan, terutama jika terapi akan menggunakan antrasiklin)	X		X (jika menerima antrasiklin)
Pemeriksaan Pencitraan yang Direkomendasikan			
Foto toraks (CXR) (evaluasi infeksi/massa mediastinum)	X		
USG testis (opsional – hanya jika ada kecurigaan keterlibatan testis saat diagnosis)	X	X (akhir induksi, jika ada kecurigaan keterlibatan testis saat diagnosis)	
Pemeriksaan atau Skrining Tambahan untuk Infeksi yang Direkomendasikan (jika diperlukan, berdasarkan kondisi klinis pasien dan pertimbangan lokal)			
Tuberkulosis – uji tuberkulin (PPD) atau tes diagnostik molekuler cepat	X		
Pemeriksaan tinja untuk parasit	X		
Malaria	X		
Demam berdarah (Dengue)	X		
Serologi Hepatitis A	X		

Virus saluran napas yang bersirkulasi	X		
Penyakit lain yang ditularkan melalui vektor	X		
Pemeriksaan infeksi menular seksual (IMS)	X		

C. Tatalaksana

1. Tata Laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama

a. Tata laksana Farmakologis

Pada prinsipnya, FKTP tidak memberikan kemoterapi pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA). Namun, dapat dilakukan terapi suportif awal sebelum rujukan:

- 1) Antibiotik empiris bila terdapat kecurigaan infeksi (misalnya demam tanpa fokus jelas), sesuai panduan pengobatan infeksi di FKTP.
- 2) Antipiretik (misalnya parasetamol) untuk penanganan demam. Hindari pemberian ibuprofen karena risiko perdarahan dan gangguan fungsi ginjal.
- 3) Obat penunjang lain seperti antiemetik atau analgesik ringan dapat dipertimbangkan bila dibutuhkan dan tidak mengaburkan gejala utama.

b. Tata laksana non farmakologis

- 1) Diet: Anjurkan asupan gizi seimbang dengan makanan matang, hindari makanan mentah (risiko infeksi), dan cukup cairan.
- 2) Aktivitas fisik: Batasi aktivitas berat; tetap berikan ruang untuk aktivitas ringan sesuai toleransi anak. Edukasi keluarga mengenai tanda-tanda kelelahan atau gejala klinis yang mengarah ke kegawatan.
- 3) Psikososial: Edukasi keluarga dan anak tentang pentingnya rujukan cepat dan pengobatan jangka panjang, serta dukungan psikologis awal. Pastikan pasien mengalami alur rujukan dan segera datang ke fasilitas diagnosis terdekat.

c. Penapisan dan Deteksi Dini

FKTP memiliki peran penting dalam mendeteksi dini dan mengenali tanda bahaya leukemia pada anak:

- 1) Gejala yang perlu dicurigai LLA:
 - a) Demam berulang tanpa sebab jelas.
 - b) Pucat yang tidak membaik dengan suplemen zat besi
 - c) Perdarahan spontan (mimisan, gusi berdarah, lebam tanpa sebab).
 - d) Pembesaran kelenjar getah bening atau limpa.
 - e) Nyeri tulang atau sendi, atau anak menolak berjalan.
- 2) Pemeriksaan penunjang awal (jika tersedia):

Hitung darah lengkap, waspadai: leukositosis/leukopenia, anemia, trombositopenia, atau adanya blas dengan dominasi limfosit

2. Tata Laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut

Tatalaksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan tingkat lanjut memegang peran krusial dalam penanganan awal pasien leukemia limfoblastik akut (LLA). Intervensi utama mencakup tata laksana infeksi dengan pemberian antibiotik empiris spektrum luas, terutama pada pasien neutropenia yang berisiko tinggi mengalami sepsis. Transfusi darah diberikan berdasarkan indikasi klinis seperti anemia berat atau perdarahan akibat trombositopenia, dengan mempertimbangkan ambang batas hemoglobin dan jumlah trombosit sebagaimana dijelaskan dalam bab terapi suportif. Fasilitas rujukan juga berperan dalam penatalaksanaan sindrom lisis tumor, baik yang terjadi spontan maupun setelah inisiasi terapi, melalui rehidrasi agresif, pemantauan elektrolit, serta pemberian allopurinol atau rasburicase bila tersedia. Dukungan nutrisi dan psikososial menjadi bagian integral dari pendekatan multidisiplin, termasuk penilaian status gizi serta konseling keluarga mengenai perjalanan penyakit, tahapan terapi, dan pentingnya keteraturan pengobatan.

Koordinasi dua arah yang sistematis antara rumah sakit rujukan dan pusat diagnosis sangat penting untuk menjamin kesinambungan layanan dan meminimalkan keterlambatan dalam diagnosis maupun inisiasi terapi. Kolaborasi ini harus difasilitasi melalui komunikasi klinis yang jelas, alur rujukan yang disepakati bersama, dan pemanfaatan platform digital bila tersedia. Selain itu, komunikasi yang

efektif dengan keluarga pasien perlu dijaga sepanjang proses terapi, termasuk edukasi mengenai jadwal rawat inap, tahapan pengobatan, serta mekanisme kontrol lanjutan. Selama fase rawat jalan atau rujukan ulang untuk terapi tambahan dan perawatan suportif, hubungan antar fasilitas harus tetap dipertahankan untuk mencegah fragmentasi layanan dan memastikan keberhasilan pengobatan secara berkelanjutan. Tatalaksana dilakukan berdasarkan penentuan stratifikasi risiko.

Stratifikasi risiko merupakan kunci keberhasilan terapi LLA anak di berbagai negara. Penentuan risiko dilakukan secara individual berdasarkan kombinasi faktor klinis dan biologis, termasuk usia saat diagnosis, jumlah leukosit awal, imunofenotipe, profil sitogenetik, serta respons awal terhadap terapi seperti respons terhadap prednison dan evaluasi MRD pada akhir fase induksi. Stratifikasi ini menjadi dasar penting dalam pemilihan intensitas terapi. Secara klinis, kriteria *National Cancer Institute (NCI)* digunakan untuk membedakan kelompok risiko: pasien usia >1 hingga <10 tahun dengan leukosit $<50.000/\mu\text{L}$ tergolong risiko standar, sedangkan pasien usia ≥ 10 tahun atau dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ tergolong risiko tinggi yang berkaitan dengan prognosis lebih buruk.

Selain itu, kelompok pasien remaja dan dewasa muda (*adolescent and young adult/AYA*) seringkali menunjukkan karakteristik LLA-T atau mutasi dengan prognosis buruk seperti BCR-ABL1 positif atau Philadelphia-like (Ph-like) LLA. Risiko tertinggi dijumpai pada bayi usia <1 tahun, yang umumnya mengalami bentuk LLA yang sangat agresif, disertai kelainan genetik seperti *MLL rearrangement*, dan menunjukkan luaran kesintasan $<50\%$ meskipun telah mendapat kemoterapi intensif, dengan atau tanpa transplantasi sumsum tulang. Faktor risiko tambahan seperti penyebaran ekstramedular, termasuk keterlibatan testis dan sistem saraf pusat (SSP), juga berhubungan dengan respons terapi yang lebih buruk dan perlu dipertimbangkan dalam penentuan strategi pengobatan.

Selain kriteria NCI, beberapa kelompok peneliti dan protokol pengobatan LLA melakukan modifikasi terhadap batas usia dan jumlah leukosit untuk stratifikasi risiko. Misalnya, usia <6 tahun sering dikategorikan sebagai risiko lebih rendah, sedangkan usia >13 tahun sebagai risiko lebih tinggi. Jumlah leukosit $<20.000/\mu\text{L}$ juga

digunakan sebagai indikator risiko lebih rendah dalam beberapa pedoman Eropa, khususnya yang mengacu pada pendekatan BFM. Di samping parameter klinis tersebut, gambaran imunofenotipe dan kelainan sitogenetik pada saat diagnosis juga menjadi komponen penting dalam stratifikasi pengobatan dan penentuan prognosis. Pasien dengan LLA-T umumnya memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan LLA-B, terutama karena risiko relaps, termasuk relaps ke sistem saraf pusat (SSP), yang lebih tinggi. Oleh karena itu, LLA-T pada awal diagnosis umumnya dimasukkan dalam kelompok risiko tinggi, dan di beberapa pusat dirawat dengan pendekatan protokol khusus yang disesuaikan dengan karakteristik biologis penyakitnya.

Kelainan genetik memiliki hubungan erat dengan respons terapi dan prognosis LLA sehingga digunakan untuk stratifikasi kelompok pengobatan. Secara umum, kelainan genetik dalam LLA diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu faktor genetik yang bersifat *favourable* (baik) dan *unfavourable* (buruk). Meskipun terdapat perbedaan kriteria klasifikasi antar beberapa kelompok peneliti, prinsip ini tetap menjadi dasar penting dalam penentuan stratifikasi risiko.

Beberapa kelainan kromosom yang paling sering ditemukan pada LLA anak, khususnya LLA tipe B, adalah *high hyperdiploidy* (HHD, yaitu jumlah kromosom 50–67) yang dijumpai pada sekitar 25% kasus, serta fusi gen *ETV6-RUNX1* yang juga ditemukan pada sekitar 25% kasus. Kedua subtipen ini umumnya ditemukan pada anak usia <10 tahun dan dikaitkan dengan luaran klinis yang sangat baik, sehingga dimasukkan ke dalam kelompok risiko rendah pada sebagian besar protokol terapi.

Beberapa kelainan genetik pada leukemia limfoblastik akut (LLA) dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan menjadi dasar penting dalam stratifikasi risiko. Biomarker kromosom yang termasuk faktor prognostik buruk antara lain *hypodiploidy* (30–39 kromosom), *haplodiploidy* (<30 kromosom), rearrangement *KMT2A (MLL)*, fusi *TCF3-HLF*, dan fusi *BCR-ABL1* (JNCCN, 2020). Pasien dengan rearrangement *KMT2A* memiliki prognosis sangat buruk dan ditemukan pada sekitar 80% kasus LLA-B pada bayi usia <1 tahun. *Hypodiploidy*, terutama dengan jumlah kromosom ≤43, juga berhubungan dengan luaran yang tidak menguntungkan. Kasus LLA-B dengan fusi *TCF3-HLF* hingga

saat ini belum dapat disembuhkan. Selain itu, mutasi *TP53* dikaitkan dengan prognosis buruk serta risiko tinggi terjadinya keganasan sekunder. Delesi gen *IKZF1*, yang mengkode faktor transkripsi limfoid IKAROS, juga berhubungan dengan risiko kekambuhan lebih tinggi. Pasien dengan *iAMP21* (amplifikasi intrakromosomal kromosom 21) positif turut menunjukkan luaran yang buruk.

LLA dengan fusi *BCR-ABL1* atau yang dikenal sebagai *Philadelphia chromosome-positive* (Ph+) LLA memiliki angka *event-free survival* yang rendah, sekitar 20–25% bila hanya diberikan kemoterapi konvensional. Namun, pemberian *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) secara signifikan meningkatkan luaran pasien. Kelompok *Philadelphia chromosome-like* (Ph-like) LLA yang menunjukkan ekspresi gen mirip *BCR-ABL1* tanpa fusi gen tersebut juga memiliki prognosis yang buruk, namun menunjukkan respons baik terhadap terapi TKI yang tepat. Ringkasan kelainan genetik dan implikasinya terhadap stratifikasi risiko dapat dilihat pada tabel 10.

Dalam klasifikasi WHO 2016, terdapat penambahan dua entitas baru dalam kelompok LLA-B, yaitu *B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with translocations involving tyrosine kinases or cytokine receptors* (dikenal sebagai *BCR-ABL1-like* atau *Ph-like LLA*) dan *B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21)*. Pada klasifikasi LLA-T, dua entitas baru juga diakui, yakni *early T-cell precursor lymphoblastic leukemia* dan *natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma*, yang keduanya menunjukkan karakteristik biologis dan respons terapi yang khas serta memerlukan pendekatan pengobatan khusus.

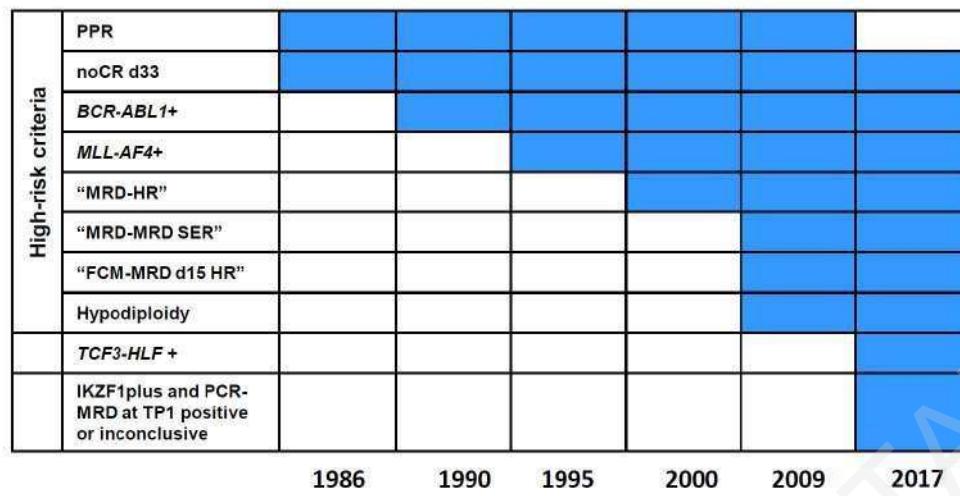
Tabel 10. Prognosis LLA berdasarkan Karakteristik Genetik

Prognosis Baik (<i>Favorable</i>)	Prognosis Buruk
<i>High Hyperdiploidy (20%)</i> <i>ETV6-RUNX1 (22%)</i> <i>TCF3-PBX1</i>	<i>Hypodiploidy (1%)</i> <i>BCR-ABL1 (2%)</i> <i>TCF3-HLF (4%)</i> <i>KMT2A (MLL) (6%)</i> <i>Delesi IKZF1</i> <i>Mutasi TP53</i> <i>BCR-ABL1/Ph-like</i>

Berbagai protokol dan institusi telah mengembangkan klasifikasi risiko leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan mengintegrasikan karakteristik klinis, biologis, dan respons terhadap terapi untuk menentukan tingkat risiko dan memperkirakan kesintasan pengobatan. Sistem klasifikasi ini dapat terdiri dari dua hingga lima kelompok stratifikasi, tergantung pada ketersediaan fasilitas diagnostik dan terapi. Di Indonesia, keterbatasan dalam sarana diagnosis dan pilihan terapi menuntut adanya modifikasi stratifikasi risiko yang disesuaikan dengan kondisi lokal saat ini, sekaligus mempertimbangkan arah pengembangan fasilitas diagnostik dan terapi di masa mendatang.

Penilaian respons terhadap terapi memegang peran penting dalam stratifikasi risiko dan dapat dilakukan dengan berbagai metode, mulai dari pemeriksaan sederhana hingga teknologi canggih. Respons awal terhadap terapi dapat dinilai melalui evaluasi respons steroid, aspirasi sumsum tulang, dan pemeriksaan *minimal residual disease* (MRD) pada fase awal dan akhir induksi. Penilaian respons steroid dilakukan pada hari ke-8, setelah 7 hari pemberian steroid dan satu kali injeksi intratekal metotreksat. Waktu pelaksanaan evaluasi sumsum tulang dan MRD bervariasi antar protokol: hari ke-15 pada protokol St. Jude Total 16, hari ke-15 dan 33 pada protokol Eropa, hari ke-29 dan 78 pada UKLLA, serta hari ke-19 pada protokol Brazil. Batasan hasil positif MRD juga bergantung pada metode yang digunakan, seperti *flow cytometry*, *polymerase chain reaction* (PCR), atau *next generation sequencing* (NGS). Respons terhadap kemoterapi, terutama hilangnya sel blas pada fase awal terapi, telah terbukti menjadi faktor prognostik independen yang sangat kuat terhadap luaran pasien LLA.

Seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan, kompleksitas karakteristik genetik dan molekuler yang digunakan dalam stratifikasi risiko terus berkembang. Gambar 4 menggambarkan bagaimana kriteria risiko tinggi mengalami perubahan dalam penelitian-penelitian dengan kerangka kerja protokol BFM, serta bagaimana stratifikasi intermediate dalam UKLLA pada akhirnya direklasifikasi menjadi risiko tinggi seiring bertambahnya bukti ilmiah.



Gambar 2. Kriteria risiko tinggi menurut studi BFM*

*blok warna biru menunjukkan karakteristik dari risiko tinggi

a. Stratifikasi UKLLA 2019 (NCI)

Stratifikasi ini mempergunakan kriteria klinis NCI diperkuat dengan penilaian respons pengobatan menggunakan MRD, dan penilaian risiko karakteristik genetik.

Tabel 11. Stratifikasi Risiko UKLLA 2019 (NCI)

Regimen A	Regimen B
Usia ≥ 1 tahun dan < 10 tahun saat diagnosis	Usia ≥ 10 tahun saat diagnosis, dan/atau
Jumlah leukosit tertinggi sebelum terapi $< 50.000/\mu\text{L}$	Jumlah leukosit saat diagnosis $\geq 50.000/\mu\text{L}$

Seluruh pasien LLA-T dan genetik risiko tinggi mendapatkan terapi induksi risiko tinggi. Seluruh pasien kemudian dilakukan pemeriksaan MRD pada hari ke-29 fase induksi dan dilakukan stratifikasi post induksi sebagai berikut berdasarkan pemeriksaan PCR:

- 1) MRD Risiko Rendah : MRD $< 0.005\%$
- 2) MRD Berisiko : MRD $\geq 0.005\%$

Pasien dengan MRD Berisiko ($\geq 0.005\%$) kemudian dilanjutkan terapi fase konsolidasi dan dilakukan pemeriksaan MRD setelah fase konsolidasi untuk evaluasi ulang risiko:

- 1) MRD Risiko *Intermediate* : MRD $< 0.5\%$
- 2) MRD Risiko Tinggi : MRD $\geq 0.5\%$

Pada pasien yang tidak dilakukan pemeriksaan MRD karena sampel yang tidak adekuat dapat dilihat berdasarkan:

- 1) *Slow early response* (SER): ditemukan sel blas $\geq 25\%$ pada sumsum tulang di hari ke 8 induksi pada risiko tinggi atau hari ke 15 pada risiko standar.
- 2) *Rapid early response* (RER): ditemukan sel blas $< 25\%$ pada sumsum tulang di hari ke 8 induksi pada risiko tinggi atau hari ke 15 pada risiko standar.

b. Stratifikasi SIOP Level III

Stratifikasi SIOP Level III menggunakan Rwanda Approach yang mengacu pada upaya untuk mengadaptasi pengobatan berdasarkan sarana dan prasarana setempat.

Tabel 12. Rwanda Approach oleh Stephen Hunger, Scott Howard untuk LMIC

	Risiko Rendah	Risiko Tinggi	Risiko Sangat Tinggi
Definisi	LLA prekursor B, dan	SSP1/SSP2 dan LLA-T dan jumlah leukosit $< 100.000/\mu\text{L}$, atau	SSP3, atau
	Usia 1 – 9,99 tahun, dan	SSP1/SSP2 dan LLA-B dengan usia < 1 atau $> 9,99$ tahun atau jumlah leukosit $> 50.000/\mu\text{L}$, dan	Respons prednison buruk, atau
	Jumlah leukosit $< 50.000/\mu\text{L}$	Respons prednison baik, dan	LLA-T dan jumlah leukosit $> 100.000/\mu\text{L}$ atau
	Respons prednison baik, dan	BMP hari 15 M1/M2, dan	BMP hari 15 M3, atau
	SSP1/SSP2	BMP hari 29 M1	BMP hari 29 M2/M3
	BMP hari 15 M1/M2, dan		
Langkah 1	Regimen 1	Regimen 1	Regimen 1
Langkah 2	Regimen 1	Regimen 2	Regimen 2

*BMP: *bone marrow puncture*

c. Stratifikasi Risiko *Children Oncology Group*

Penjelasan stratifikasi risiko COG pada LLA-B dan LLA-T terdapat pada Tabel 13 dan 14 di bawah ini.

Tabel 13. Stratifikasi risiko COG LLA-B (SickKids 2021)

Risiko Standar	Risiko Tinggi
Semua pasien LLA-B	SSP3 atau leukemia testis
Usia pasien 1- <10 tahun	Usia \geq 10 tahun
Jumlah leukosit $<50.000/\mu\text{L}$	Jumlah leukosit $\geq50.000/\mu\text{L}$
	Translokasi kromosom t(9;22) (fusi BCR-ABL1, Ph-positif, iAMP21)

Di akhir fase induksi, dilakukan pemeriksaan MRD, informasi genetik serta molekuler untuk menilai kembali risiko dan akan digolongkan sebagai: risiko rendah, risiko tinggi, dan risiko sangat tinggi (sel B) sedangkan penatalaksanaan sel T akan menggunakan protokol terpisah. Batas nilai *end-of-induction* (EOI) MRD turun dari $\geq0,1\%$ menjadi $\geq0,01\%$.

Stratifikasi risiko LLA-T bergantung pada penyakit ekstrameduler dan status MRD pada hari ke-29 induksi dan fase konsolidasi untuk pasien yang tidak remisi pada akhir fase induksi. Pada LLA-T tidak terdapat variabel klinis, maupun alterasi genetik yang memiliki faktor prognosis yang konsisten selain MRD. Oleh karena itu, yang digunakan pada umumnya adalah terbatas pada MRD dan respon sumsum tulang.

Tabel 14. Stratifikasi Risiko LLA-T Berdasarkan COG

Parameter	Risiko Rendah (Low Risk)	Intermediate Risk*	High Risk
NCI risk	Standar	Apapun	Apapun
Steroid prefase	Tidak	Diperbolehkan	Diperbolehkan
Radiasi Kranial	Tidak	Ya	Ya
<i>Rapid Early Response (RER)</i> dan <i>Slow Early Response (SER)</i>	Keduanya	Salah satu	Salah satu
SSP	Tidak ada	Ya	Ya
Testis	Tidak ada	Ya	Ya
Evaluasi hari ke 29	M1 dan MRD $<0.1\%$	M1 dan MRD $0,1\text{-}<1\%$	M2 atau MRD $\geq1\%$

*meliputi usia >10 tahun, namun MRD $<0.1\%$. Keterangan: RER (M1 pada hari ke-15 atau kurang), atau SER (M2, M3) pada hari ke-15

d. Stratifikasi Risiko Konsorsium St. Jude Total 16

Pendekatan ini mencakup penggunaan protokol yang terstandarisasi untuk mengobati pasien berdasarkan kategori risiko mereka, yang terbagi menjadi risiko tinggi, risiko menengah, dan risiko rendah.

Tabel 15. Stratifikasi Risiko Konsorsium St. Jude Total 16

Risiko Rendah	Risiko menengah (Intermediate)	Risiko Tinggi
LLA-B dengan indeks DNA $>1,16$ dan memiliki fusi TEL-AML1	Seluruh LLA-T dan LLA prekursor sel B yang tidak masuk kriteria risiko rendah atau risiko tinggi	LLA-B usia <1 tahun dengan rearrangement KMT2A + early T cell precursor
LLA-B dengan usia 1-9,9 tahun dan jumlah leukosit	-	LLA-B dengan fusi t(9;22) atau BCR-ABL; dengan E2A-PBX1, hipodiploidi kromosom
Tidak memenuhi kriteria risiko standar	-	Status SSP 3, leukemia testis

Kriteria respons terapi:

- 1) Risiko Rendah: MRD pada hari ke-15 dengan hasil $<1\%$ atau MRD pada akhir induksi $0,01\%$, LLA-B dengan DNA index $\geq 1,16$ dan memiliki fusi ETV6-RUNX1, atau LLA-B dengan usia 1-9,9 tahun dan jumlah leukosit $<50.000/\mu\text{L}$, atau tidak memenuhi kriteria risiko biasa dan tinggi.
 - 2) Risiko Standar: hasil $\geq 1\%$ MRD pada hari ke 15 dari induksi remisi, atau $\geq 0,01\%$ MRD pada akhir induksi.
 - 3) Risiko Tinggi: hasil $\geq 1\%$ MRD pada akhir induksi atau persisten $\geq 0,01\%$ MRD pada terapi intensifikasi awal.
- e. Stratifikasi Risiko Konsorsium Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)

Stratifikasi Risiko DFCI untuk Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) digunakan untuk membagi pasien berdasarkan faktor-faktor risiko yang memengaruhi prognosis dan respons terhadap pengobatan yang dapat memengaruhi pilihan pengobatan dan hasil jangka panjang seperti yang ditampilkan pada Tabel 16. Penilaian risiko pada hari ke-10 fase induksi berdasarkan hasil FISH, karyotyping, dan panel NGS target fusi.

Tabel 16. Stratifikasi Risiko DFCI LLA

Risiko Standar	Risiko Tinggi	Risiko Sangat Tinggi
Usia <15 tahun	Ekspresi genetik BCR-ABL1 dan iAMP21	LLA-B dengan: delesi IKZF1, KMT2A rearrangement, hipodiploidi rendah, TCF3-HLF/t(17;19)
Jumlah leukosit <50.000/ μ L		
Tidak memenuhi kriteria risiko tinggi atau sangat tinggi	LLA-T	

Paska Induksi:

- 1) Risiko Rendah: Kriteria risiko biasa dengan hasil MRD rendah ($<10^{-4}$) pada akhir induksi
 - 2) Risiko Standar: Kriteria risiko tinggi dengan MRD rendah ($<10^{-4}$) pada akhir induksi
 - 3) Risiko Tinggi: MRD akhir induksi tinggi dan persisten
- f. Stratifikasi Risiko *European Standard Clinical Practice* (ESCP) mengacu pada pendekatan BFM

Stratifikasi risiko dalam European Standard Clinical Practice (ESCP) seperti yang ditampilkan pada tabel 17.

Tabel 17. Stratifikasi risiko ESCP

Risiko Standar	Risiko Sedang	Risiko Tinggi
-	Seluruh pasien yang tidak masuk ke dalam kriteria risiko standar atau tinggi	-
Usia 1 tahun - <6 tahun (apabila data MRD tidak tersedia atau inkonklusif), dan	Usia <1 tahun atau ≥ 6 tahun (apabila data MRD tidak tersedia atau inkonklusif), atau	Hari ke-15 MRD $\geq 10\%$ dan BMP M3 (apabila MRD inkonklusif), atau
Jumlah leukosit inisial $<20.000/\mu\text{L}$ (apabila data MRD tidak tersedia atau inkonklusif), dan	Jumlah leukosit $\geq 20.000/\mu\text{L}$ (apabila data MRD tidak tersedia atau inkonklusif), atau	Tidak ada remisi komplit (CR) hari ke-33, atau

Risiko Standar	Risiko Sedang	Risiko Tinggi
Hari ke-15 MRD <0.1% dan BMP M1, dan	Hari ke-15 MRD $>0.1\%$ dan $<10\%$ dan BMP M1/M2, dan	Hari ke-33 MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ dan BMP M2/M3 (apabila MRD inkonklusif), dan
Hari ke-33 MRD $<5 \times 10^{-4}$ dan BMP M1, dan	Hari ke-33 MRD $<5 \times 10^{-4}$ dan BMP M1, dan	Hari ke-78 MRD $<5 \times 10^{-4}$ dan BMP M2/M3 (apabila MRD inkonklusif), dan/atau
Hari ke-78 MRD $<5 \times 10^{-4}$ dan BMP M1, dan	Hari ke-78 MRD $<5 \times 10^{-4}$ dan BMP M1, atau	BCR-ABL1 atau MT2A/AFF1 rearrangement, atau
ETV6/RUNX1 atau hiperdiploidi dengan MRD hari ke-15 $<0.1\%$ dan MRD hari ke-33/ke-78 $<5 \times 10^{-4}$, dan	CRLF2 atau delesi IKZF1 atau iAMP21 dengan MRD hari ke-15 $<10\%$ dan MRD hari ke-33/ke-78 $<5 \times 10^{-4}$, dan	Usia <1 tahun dan seluruh KMT2A rearrangement
Tidak ada delesi IKZF1, iAMP21 atau over ekspresi CRLF2, dan	Tanpa kelainan genetik risiko tinggi	Hipodiploidi ≤ 44 , atau t(17;19)(q23;p13) (TCF3/HLF)
-	-	IKZF1plus dengan MRD hari 15 $\geq 0.1\%$ atau MRD hari ke-33/ke-78 $\geq 5 \times 10^{-4}$
Bukan LLA-T	Darah tepi hari ke-8 $<1000/\mu\text{L}$ sel blas (Respons prednison baik) untuk LLA-T	Darah tepi hari ke-8 $<1000/\mu\text{L}$ sel blas (Respons prednison buruk) untuk LLA-T

*Pasien dengan BCR/ABL1+ dan bayi (<1 tahun) distratifikasi dan diterapi menurut Panduan khusus ESCP

a. Tata Laksana Farmakologis

1) Tata laksana berdasarkan gambaran Imunofenotipe

Tatalaksana farmakologis LLA dibagi menjadi tatalaksana sel B dan sel T. Rekomendasi tata laksana LLA-B adalah berdasarkan ekspresi gen kromosom Philadelphia (Ph) atau dikenal pula BCR-ABL1 menjadi Philadelphia (+), *Philadelphia-like* dan Philadelphia (-). Tata laksana *Ph like*, Ph (+), dan akan dibahas di bab khusus. Berikut adalah uraian tata laksana LLA sel B dengan Ph (-) dan sel T:

a) LLA-B *Philadelphia chromosome negative (Ph-)*

Direkomendasikan pasien Ph- pada anak, remaja dan dewasa muda dikelompokkan berdasarkan stratifikasi risiko dan memulai terapi induksi dengan kemoterapi multi agen, selanjutnya akan ditentukan berdasarkan penilaian respons terapi. Secara umum fase terapi dibagi menjadi beberapa fase yaitu induksi, konsolidasi, reinduksi (*delayed intensifikasi*), dan *maintenance*. Terdapat perbedaan terminologi fase pengobatan pada berbagai protokol. *Berlin Frankfurt Munich* (BFM) membagi dua fase induksi menjadi induksi A dan B, sedangkan *Children Cancer Group (CCG)/Children Oncology Group (COG)* menamakan induksi B sebagai fase konsolidasi. Terdapat fase ad interim yang menjadi fase selingan setelah fase induksi (COG), konsolidasi menggunakan metode Capizzi dilanjutkan dengan *delayed intensification/reinduksi intensif* (COG). Sedangkan BFM menggunakan dosis tinggi MTX dalam protokol M/ekstra kompartemen pada fase konsolidasi sebelum fase reinduksi. Setelah fase *delayed intensifikasi*, pendekatan dua protokol adalah melanjutkan dengan fase *maintenance*. Perbedaan antara BFM dan COG pada fase ini adalah, BFM tidak terdapat pemberian pulsus Vincristin dan intratekal, sementara COG memberikannya. Berikut adalah penjelasan fase pengobatan serta obat yang digunakan pada berbagai protokol. Fase pengobatan, jumlah dan kombinasi obat yang digunakan pada setiap protokol di setiap institusi tergantung dari stratifikasi risiko yang digunakan.

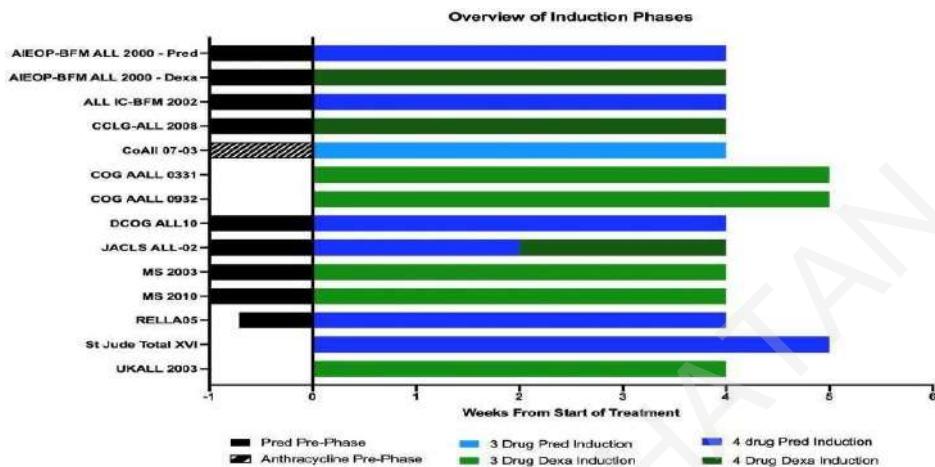
(1) Pengobatan Risiko Standar dan *Intermediate* antara lain :

(a) Prefase dan pemberian steroid fase induksi

Pemberian prednison prefase bertujuan mengurangi risiko sindrom tumor lisis. Prednison merupakan steroid yang digunakan pertama kali pada uji klinis BFM, sementara deksametason digunakan pada reinduksi. Deksametason lebih poten dibandingkan prednison karena tingkat penetrasi ke SSP lebih tinggi dan mengurangi tingkat relaps SSP. Hipotesis apakah deksametason lebih baik dibandingkan prednison diujikan pada randomisasi AIEOP BFM 2000. Penelitian ini menunjukkan pasien dengan respons steroid baik (*good prednisone response*), yang mendapatkan deksametason selama induksi memiliki tingkat relaps $\frac{1}{3}$ kali dibandingkan kelompok prednison. Namun perbaikan tingkat relaps ini disertai didahului oleh tingginya insiden toksisitas yang mengancam jiwa selama induksi. Secara keseluruhan, walaupun terdapat penurunan tingkat relaps pada lengan uji klinis deksametason, tidak terdapat perbedaan *overall survival*, karena relaps pada kelompok deksametason lebih sulit diselamatkan dan lebih banyak pasien yang meninggal selama induksi menggunakan deksametason. Selanjutnya AIEOP BFM hanya menggunakan 4 obat pada kelompok LLA-T dengan respons deksametason yang baik. Studi acak lainnya menunjukkan bahwa penggunaan deksametason menurunkan risiko relaps SSP dan meningkatkan *event free survival* (EFS) jika dibandingkan dengan prednison. Hal ini diduga akibat penetrasi deksametason yang lebih baik pada SSP. Namun, perlu diwaspadai toksisitas yang berkaitan dengan deksametason seperti osteonekrosis dan infeksi.

Protokol Japanese L95-14 dan *Dana Farber Cancer Institute* LLA 91-01P melaporkan tingkat infeksi yang lebih tinggi pada lengan deksametason dibandingkan prednison, dan kematian akibat infeksi meningkat.

Menggunakan deksametason dengan 3 macam obat di negara berkembang dan beberapa protokol seperti COG, UKLLA dan Ma-SPore dikombinasikan dengan 3 macam obat tanpa antrasiklin.



Gambar 3. Fase Induksi Stratifikasi Rendah (*Low Risk/ Standard/ Intermediate*) dari Berbagai Protokol

Gambar dikutip dari: Möricker *et al.*, 2016

(b) Fase Induksi

Induksi merupakan tahap awal kemoterapi yang bertujuan untuk mengurangi beban tumor dengan mengeliminasi sebanyak mungkin sel-sel leukemia dari sumsum tulang. Regimen induksi terdiri dari kombinasi vinkristin (VCR), kortikosteroid (prednison, deksametason), dan L-asparaginase (L-ASP)/ PEG-L-asparaginase (PEG-L-ASP)/Erwinia asparaginase dengan/atau antrasiklin (daunorubisin, doktorubisin). Lama fase induksi berlangsung 28 hari (4 minggu). Pada protokol dengan *backbone* BFM terdapat fase induksi 1B yang terdiri dari siklofosfamid dan sitarabin (4 minggu). Dengan demikian, total fase induksi menurut BFM adalah 8 minggu (56 hari) ditambah dengan pre fase (7 hari). Pada kelompok dengan stratifikasi lebih tinggi (*intermediate*) menggunakan 4 macam obat, sedangkan untuk stratifikasi lebih rendah menggunakan 3 macam obat berdasarkan *backbone* protokol COG. Risiko penggunaan kombinasi 4 obat di kelompok risiko standar adalah risiko infeksi yang lebih tinggi, sehingga dukungan suportif harus sangat ideal, sementara di

negara berkembang pendekatan 3 macam obat tanpa antrasiklin dikombinasikan dengan prednison merupakan rekomendasi, sementara untuk *intermediate risk* dapat dipertimbangkan kombinasi yang lebih intensif seperti penambahan antrasiklin dan deksametason didukung dengan terapi suportif yang memadai.

Obat-Obatan yang digunakan pada Fase Induksi:

- Asparaginase

Asparaginase merupakan obat kunci terapi LLA, merupakan enzim yang dihasilkan *E. coli* yang dapat menyebabkan mielosupresif sedang, reaksi alergi dan *silent inactivation*. Efek sampingnya dapat menyebabkan pankreatitis dan tromboemboli pada anak >10 tahun. Frekuensi reaksi alergi di fase induksi lebih rendah dibandingkan fase reinduksi/*delayed intensification* (DI). Dosis yang digunakan pada fase induksi lebih rendah dibandingkan fase reinduksi. Dengan tingginya antibodi netralisasi, di berbagai protokol mulai menggunakan sediaan asparaginase lainnya yaitu pegylated L-asparaginase (PEG-ASP) maupun *Erwinia* asparaginase yang memiliki reaksi alergi yang lebih kecil. PEG-ASP memiliki waktu paruh yang lebih panjang. *Erwinia* asparaginase diberikan pada pasien yang memiliki reaksi alergi terhadap asparaginase *E. coli* dan PEG-ASP. Walaupun demikian *Erwinia* asparaginase kurang poten dan memiliki waktu paruh yang lebih pendek memerlukan dosis 20.000 U/m² per hari untuk memastikan deplesi asparagin lengkap. St. Jude Total Study 16 menunjukkan hasil asparagine deplesi yang lebih pada dosis PEG-ASP yang lebih tinggi (3.500 IU vs 1.500 IU) namun tidak memperbaiki kesintasan, dan meningkatkan insidensi kematian toksik dibandingkan penelitian sebelumnya (3.2 vs 1.4%). Pemanjangan deplesi asparagin berhubungan dengan risiko pankreatitis

yang lebih tinggi dan fungsi pankreas jangka panjang yang buruk disertai diabetes melitus. Calaspargase pegol merupakan enzim asparaginase baru dengan ikatan molekul berbeda meningkatkan stabilitas hidrolitik dan meningkatkan waktu paruh.

Dengan menimbang berbagai hal yang berhubungan dengan penggunaan obat ini yang merupakan tulang punggung pengobatan leukemia maka pemilihan PEG-ASP merupakan pilihan dalam protokol pengobatan ini. Rentang dosis yang digunakan di tiap negara berbeda mulai dari 5000-7500 IU untuk *E. coli* Asparaginase dan 1.000-2.500 IU untuk Peg *E. coli*.

- Antrasiklin

Antrasiklin(daunorubisin/doksorubisin) digunakan sebagai bagian fase induksi dan reinduksi pada BFM untuk stratifikasi ringan. Walaupun efektif, antrasiklin dapat menyebabkan mielosupresi berat dengan dan efek samping kardiotoksitas. Berdasarkan alasan ini, Ma-Spore dan grup uji klinis lainnya tidak menggunakan antrasiklin pada kelompok stratifikasi rendah. Pada penelitian COG AALL0932 LR-M dilaporkan luaran yang baik dengan DFS 5 tahun 98.8% dan OS 5 tahun 100% tanpa antrasiklin, pada kelompok stratifikasi rendah yang ditandai dengan MRD *early onset induction* negatif, dan genetika *favorable*/risiko rendah. Penelitian CCG-105 menunjukkan pada fase DI diperlukan pada kelompok usia <10 tahun dengan atau tanpa induksi yang intensif, sedangkan pada usia >10 tahun diperlukan obat yang intensif pada fase induksi dan *delayed intensification*.

Penundaan Dosis Pertama Inratekal

Pungsi lumbal dengan adanya blas di darah tepi merupakan risiko untuk relaps SSP. Pungsi lumbar dilakukan pada saat diagnosis sementara pungsi traumatis terjadi pada 14% kasus. Penundaan pungsi

lumbal hingga tidak terdeteksi blas pada darah tepi umumnya dilakukan pada satu minggu setelah prefase steroid. Pendekatan ini dapat menurunkan pungsi traumatis. Hal ini pertama kali dijelaskan oleh temuan *Tokyo Children's Cancer Study Group Study L89-12* sekaligus mengonfirmasi bahwa penundaan *triple intrathecal therapy* (TIT) tidak mempengaruhi kesintasan. Menunda pemberian intratekal pertama juga akan mengurangi risiko gangguan akibat metotreksat yang akan menyebabkan sindrom lisis tumor. Keuntungan lainnya adalah dapat mengurangi sedasi pada terapi minggu pertama dan bermanfaat pada pasien dengan massa mediastinum.

(c) Fase Konsolidasi (protokol M)

Pasien dengan risiko standar dan *intermediate* akan menerima terapi konsolidasi dengan intensitas yang lebih rendah. Kombinasi obat dan durasi terapi pada fase konsolidasi bervariasi antar populasi pasien, terdiri dari kombinasi metotreksat (MTX), 6-merkaptopurin (6-MP), leukovorin.

Di negara berkembang, pemberian metotreksat dosis tinggi (HDMTX) berisiko untuk dilakukan karena pada pemberian $>500 \text{ mg/m}^2$ diperlukan pemantauan kadar obat, sedangkan fasilitas tersebut tidak tersedia. Beberapa uji klinis telah mengembangkan berbagai strategi untuk mengatasi tantangan pemberian HDMTX. Tabel berikut akan merangkum berbagai upaya pemberian MTX dosis *intermediate* (IDMTX) dan MTX dosis tinggi (HDMTX).

Tabel 18. Ringkasan penggunaan MTX dosis *intermediate* dan tinggi pada berbagai protokol

	Dosis Kumulatif MTX pada IDMTX dan HDMTX (g/m ²)	Frekuensi Pemberian MTX pada IDMTX atau HDMTX (kali)	Dosis MTX Setiap Pemberian IDMTX/HDMTX (g/m ²)	Durasi Pemberian 6MP (minggu)	Dosis 6MP Harian (mg/m ²)	Dosis 6MP Total (mg/m ²)	Jumlah Kemoterapi Intratekal (kali)	Obat Lain
AIEOP-BFM ALL 2000	20	4	5	8	25	1400	4	-
ALL IC-BFM 2022	8	4	2	8	25	1400	4	-
CCLG-ALL 2008	8	4	2	8	25	1400	4	-
CoAll 07-03	3	3	1	2	100	1400	3	Teniposide 165 mg/m ² + Thioguanine (100 mg/m ² /hari) untuk 1 minggu + L-asp 45.000 unit/m ² + PEG-Asp 5000 unit/m ² + Cytarabine 12.300 mg/m ²
COG AALL 00932	6	6	1	19	50	6650	6	Deksametason 84mg/m ² + Vincristine 6 mg/m ²
DCOG 10	20	4	5	8	25	1400	4	-
JACLS-ALL-02 Arm A	6	2	3	1	50	350	4	Cyclophosphamide 1.5g/m ² Cytarabine 500 mg/m ²
JACLS-ALL-02 Arm B	6	2	3	-	-	-	4	Deksametason 50mg/m ² + Cyclophosphamide 1g/m ² + Cytarabine 500 mg/m ²
MS 2003	8	4	2	8	25	1400	4	-
MS 2010	10	4	2.5	8	25	1400	4	Blok Cyclophosphamide Selingan
RELLA05	10	4	2.5	8	50	2800	4	-
St Jude Total XVI	10	4	2.5	8	50	2800	4	-
	Dosis Total Pada MTX Eskalasi (g/m ²)	Frekuensi Pemberian MTX Eskalasi	MTX Oral (mg/m ²)	Durasi Pemberian 6MP (minggu)	Dosis 6MP Harian (mg/m ²)	Dosis 6MP Total (mg/m ²)	Jumlah Kemoterapi Intratekal (kali)	Obat Lain
COG ALL 932 LR-C	1	5	-	4	75	2100	4	Vincristine 9 mg/m ²
COG ALL 331	1	5	-	4	75	2100	4	Vincristine 9 mg/m ² (L-asp lengkap intensifikasi 4 dosis tambahan PEGAsp (10.000 unit/m ²)
UKALL 2003	-	-	140	4	75	2100	4	Vincristine 4.5 mg/m ²

Perbedaan berbagai strategi pemberian dosis MTX dapat dilihat pada tabel di atas, mulai dari dosis *intermediate* hingga tinggi atau dosis rendah menurut COG MTX dengan eskalasi. Pada uji klinis CoLLA 07-03 diberikan dosis *intermediate* dikombinasikan dengan teniposid, L-asparaginase, dan sitarabin. Pada AALL0932, kelompok risiko rendah diuji acak mendapatkan 6 dosis *intermediate* ($1 \text{ gram}/\text{m}^2$) tanpa pemberian *alkylating agent* atau antrasiklin, tanpa fase reinduksi dan dilanjutkan ke fase *maintenance*.

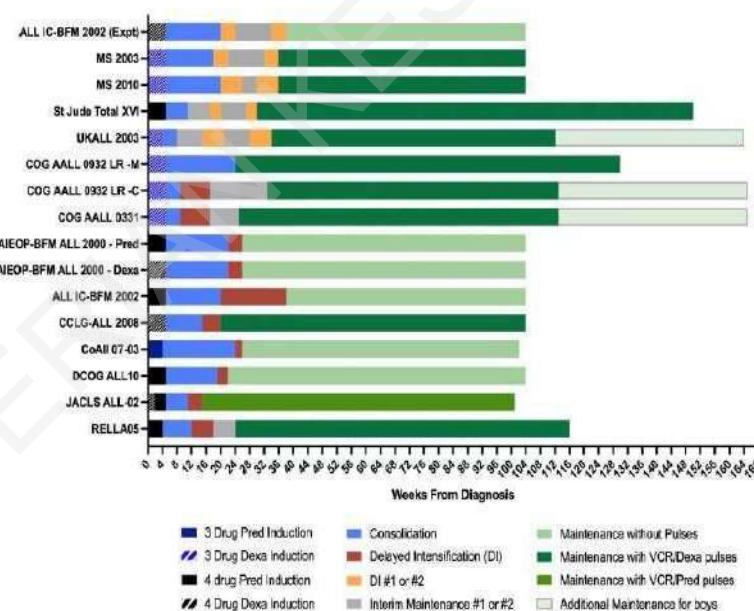
Untuk kelompok risiko standar berdasarkan NCI, tidak memberikan HDMTX, COG menggunakan MTX eskalasi dimulai dari $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ dan tidak memerlukan pemantauan kadar MTX. COG AALL0331 dan COG AALL0932 melaporkan kesintasan yang baik pada risiko standar tanpa HDMTX. Sementara itu UKLLA 2003 mencapai kesintasan yang sangat baik dengan HDMTX. Pada *end of induction* (EOI) MRD negatif, tidak diberikan HDMTX atau MTX-L-ASP Capizzi. Sementara pada EOI MRD positif, pasien memperoleh dua blok MTX-L-ASP Capizzi. Walaupun COG AALL0232 menunjukkan HDMTX lebih superior dibanding MTX Capizzi, namun terbatas pada LLA-B risiko tinggi. UKLLA 2011 meneliti pemberian HDMTX pada EOI MRD negatif dibandingkan *interim maintenance*.

(d) Fase Reinduksi (*Delayed Intensification*)

Tujuan konsolidasi pasca induksi adalah untuk mengeliminasi sel-sel leukemia yang masih tersisa setelah terapi fase induksi. Kepentingan pemberian fase ini penting untuk semua stratifikasi, yang perlu dipertimbangkan adalah keseimbangan antara intensitas obat dan toksisitas pengobatan. Protokol *Delayed Intensification* (DI) BFM atau COG II intensif memiliki toksisitas yang bermakna, oleh karenanya berbagai kelompok uji klinis berusaha untuk melakukan deintensifikasi pada fase DI pada kelompok risiko standar dengan MRD negatif. Jenis obat yang

digunakan sitarabin, siklofosfamid, tioguanin (6TG) atau 6-MP, VCR, kortikosteroid, dan L-ASP/PEG-L-ASP. Durasi fase reinduksi di Indonesia adalah 28 hari, sedangkan durasi pada COG risiko standar adalah 56 hari.

Gambar 4 merangkum berbagai strategi dan ikhtisar uji klinis utama. Studi acak LLA IC-BFM 2002 gagal menunjukkan perbaikan apapun dalam hasil dengan blok DI tambahan pada pasien risiko standar dan menengah. Demikian pula, CCG-1991 tidak menunjukkan manfaat tambahan dengan blok DI 1 dan 2 pada pasien LLA risiko standar. Studi UKLLA2003 mengacak pasien EOI MRD negatif menjadi satu versus dua blok Protokol II; satu blok Protokol II dengan toksisitas rendah namun efektif.



Gambar 4. Ikhtisar protokol reinduksi/DI pada stratifikasi LLA lebih rendah (risiko rendah dan *intermediate*)

(Gambar dikutip dari: Inaba *et al*, 2020)

Perbedaan bermakna dari protokol tersebut adalah satu blok dibandingkan dengan dua blok yang diselingi dengan interim *maintenance*. Fase konsolidasi digambarkan pada bagan berikut untuk menjelaskan mengenai durasi dan penyelesaian fase induksi sebelum dimulai fase DI yang melibatkan penggunaan MTX dosis tinggi. Penelitian LLA IC-BFM 2022 mempelajari tentang

perbandingan pembagian dua blok intensifikasi tertunda yang lebih singkat (Protokol III), terbagi dari protokol II. MS2002 dan MD2010 meneliti strategi pemberian dosis yang sama yaitu dengan fase DI yang beragam dan menunjukkan perbaikan efek toksik pada setiap modifikasi dosis. Protokol St. Jude Total 16 menggunakan blok DI selama 3 minggu ganda pada fase interim *maintenance* yang dimulai segera setelah fase konsolidasi.

Demikian pula dengan Protokol UKLLA 2003 yang juga menggunakan dua blok reinduksi/DI meskipun dengan durasi yang lebih lama dan dosis yang lebih tinggi dibandingkan penelitian yang telah disebutkan. COG AALL0932 mengacak pasien dengan risiko rendah untuk mendapatkan P9904 berbasis regimen A (Arm LR-M), yang merupakan protokol intensitas sangat rendah tanpa *alkylating agent* atau antrasiklin, atau regimen pasien berbasis klinik CCG 1991 (Arm LR-C) dengan penurunan VCR/deksametason dosis pulsatil selama fase *maintenance* (setiap 12 minggu). Untuk pasien yang digolongkan pada Arm LR-M, total durasi pengobatan menjadi 2 tahun sejak diagnosis baik untuk laki-laki maupun perempuan. Untuk pasien yang digolongkan pada Arm LR-C, durasi pengobatan akan berlanjut sesuai jenis kelamin: 2 tahun sejak dimulainya fase interim *maintenance* untuk pasien perempuan dan 3 tahun sejak dimulainya fase interim *maintenance* untuk pasien laki-laki.

Pada penelitian COG AALL033, pasien dengan stratifikasi risiko terendah dalam penelitian, grup risiko rendah-sedang, diacak untuk menerima pengobatan standar atau empat tambahan dosis PEG-L-ASP dengan interval 3 minggu untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan memperbaiki luaran pada grup risiko tersebut. Walaupun intensifikasi gagal dalam meningkatkan luaran, para penulis menyimpulkan bahwa terapi standar COG tanpa intensifikasi masih

memberikan luaran yang baik pada risiko rendah. AIEOP-BFM LLA 2000 mengacak pemberian prednison atau deksametason selama fase induksi. Penelitian CCLG-LLA 2008 menggunakan dasar terapi BFM LLA yang kemudian dimodifikasi untuk menurunkan efek toksik pada pasien risiko sedang dengan membagi dua dosis pada intensifikasi awal setelah fase induksi dan sebelum konsolidasi. Delayed Intensification (DI) dimodifikasi sesuai COG dengan pengurangan 25-33% dosis deksametason dan doksorubisin. Grup risiko terendah penelitian CoLLA 07-03 diberikan LR-R Arm dengan intensitas yang dikurangi yaitu dengan 1 minggu deksametason, 2 dosis VCR dan dosis tunggal doksorubisin dengan PEG ASP yang disingkat pada protokol reinduksi/DI. Protokol JACLS LLA-02 menggunakan prednison.

DCOG-LLA10 telah berhasil menghilangkan doksorubisin, siklofosfamid, sitarabin, 6TG, dan menggantikan dengan Protokol IV yaitu deksametason, 2 dosis VCR, dan satu dosis PEG-L-ASP dan kemoterapi intratekal dengan kesintasan (93% EFS 5 tahun, 99% OS). Randomisasi CoLLA07-03 juga berhasil melakukan deintensifikasi protokol II, dengan mengurangi 1 dosis doksorubisin dan 1 minggu deksametason untuk kelompok SR. Berbeda dengan AIEOP BFM 2000 yang menggunakan durasi lebih singkat namun dosis lebih tinggi pada protokol III namun ternyata lebih toksik dan kurang efektif mencegah relaps. AIEOP-BFM Protokol III lebih pendek dan kompresi yang tinggi menyebabkan toksisitas yang meningkat dan pemanjangan pasca protokol III. Penelitian terbaru dan mengulang fase DI tidak mempengaruhi luaran. LLA-IC BFM 2002 gagal untuk menunjukkan perbaikan kesintasan dengan tambahan blok DI pada risiko standar dan medium, sama halnya dengan CCG 1991 menunjukkan tidak ada manfaat dengan menambah fase DI pada risiko rendah sedangkan menambahkan eskalasi MTX selama interim

maintenance memperbaiki luaran. UKLLA 2019 mengacak pada kelompok EOI MRD negatif dengan satu atau dua blok protokol II, 1 blok protokol II lebih tidak toksik dan tidak mempengaruhi luaran.

Pada penelitian MS 2003 pada arm SR, fase DI terdiri dari dua blok protokol III sama halnya dengan lengan eksperimen LLA IC BFM 2002. Pada kedua penelitian ditemukan peningkatan toksitas dan kematian toksik pada fase DI. Uji klinis acak dengan jumlah subjek besar meneliti efek DI yang mengindikasikan satu blok BFM/COG II cukup dapat dikembangkan di negara berkembang. Untuk risiko rendah LLA, tidak cukup bukti pemberian fase DI intensif diperlukan. Mempertimbangkan keseluruhan hasil penelitian, 1 fase COG Protokol II cukup efektif untuk diimplementasikan di negara berkembang.

(e) *Fase Maintenance*

Dapat disebut juga dengan terapi lanjutan atau rumatan, fase ini bertujuan untuk mencegah relaps penyakit setelah remisi fase induksi dan konsolidasi. Obat yang digunakan pada fase ini adalah 6MP, MTX, VCR, dan kortikosteroid. Regimen pada fase ini berdasarkan pada terapi harian 6MP kontinu tanpa interupsi, disertai dengan terapi mingguan MTX (dengan tambahan VCR dan kortikosteroid secara periodik) selama 2-3 tahun. Terdapat perbedaan mendasar dari protokol uji klinis yang ada pada fase *maintenance*, yaitu yang menggunakan pulsus terapi dengan vinkristin dan deksametason (COG), dan tidak menggunakan terapi pulse (BFM), sementara St. Jude protokol menggunakan kombinasi obat yang digunakan pada fase induksi/reinduksi. Hasil uji klinis COG terbaru menunjukkan tidak ada perbedaan OS antara pemberian pulsus setiap 4 minggu vs 12 minggu. Hasil lainnya adalah kenaikan dosis MTX 40 mg/m² tidak memperbaiki luaran dibandingkan dosis 20 mg/m²/minggu.

Kelompok uji klinis di Cina (CCCG-LLA-2015) melakukan uji klinis randomisasi non-inferioritas membandingkan kelompok yang diberikan terapi pulsatif vinkristin deksametason dan kelompok tanpa pulse. Hasil uji klinis menemukan bahwa pemberian pulsus dapat dibatasi hanya selama 1 tahun fase *maintenance* pada kelompok risiko rendah.

Pemeriksaan genotipe TPMT dan NUDT15 direkomendasikan untuk mengoptimalkan dosis 6MP dan MTX, terutama untuk pasien yang mengalami mielosupresi pada dosis standar. Penyesuaian secara klinis menggunakan jumlah leukosit, *absolute neutrophil count* (ANC), maupun kadar trombosit.

Tabel 19. Perbandingan fase terapi LLA

Protokol	Fase induksi	Fase konsolidasi	Interim	Reinduksi/ <i>delayed intensification</i>	Maintenance
COG	✓	✓	✓	✓	✓
St Jude 16	✓	✓	-	✓	✓
UKLLA	✓	✓	✓	✓	✓
SIOP LMIC	✓	✓	✓	✓	✓
SIOP Europe	✓	✓	-	✓	✓
BFM	✓	✓	-	✓	✓

(f) Pengobatan Risiko Tinggi

Pendekatan risiko tinggi di beberapa protokol negara maju menekankan pada intensifikasi dosis obat dengan lama fase induksi serupa dengan risiko standar. Perbedaan terletak pada fase induksi, konsolidasi, dan reinduksi sedangkan pada *maintenance* relatif sama. Kemoterapi LLA risiko tinggi secara terus menerus dikembangkan dalam 3 dekade terakhir melalui uji klinis acak oleh COG di Amerika Utara, dan BFM di Eropa Barat. COG-HR berasal dari BFM-76 dengan

beberapa perubahan sehingga dinamakan *augmented* BFM.

(g) Fase Induksi

Seluruh protokol menggunakan kombinasi 4 jenis obat dengan durasi yang berbeda (29 hari pada UK LLA, 36 hari pada SIOP Eropa, 28 hari pada COG, 28 hari pada St. Jude).

- UK LLA

Fase induksi diberikan pada hari ke 1-29 (minggu 1-5). Hari ke-29 dilakukan MRD evaluasi dan terapi dilanjutkan berdasarkan hasil MRD. Obat di fase induksi yaitu deksametason 6 mg/m²/hari pada hari ke-1-28 lalu *tapering off*, vinkristin 1,5 mg/m² pada hari ke-2, 9, 16, 23, dan 30. Diberikan juga daunorubisin 25 mg/m² pada hari ke-2, 9, 16, dan 23. Pegaspargase diberikan dosis 1.000 IU/m² pada hari ke-4 dan 18. Metotreksat intratekal diberikan pada hari ke-1, 8, dan 29.

- European *Guideline*

Pada protokol ini fase induksi dibagi menjadi fase 1A dan 1B. Fase 1A pada hari ke-1-35, terdiri dari metotreksat intratekal pada hari ke-1, 12, dan 33. Bila status SSP nya adalah SSP 3, maka dilakukan IT tambahan pada hari ke-18 dan 27. Prednison diberikan dosis 60 mg/m²/hari pada hari ke-1-7 dimulai dari 25% dosis. Hari ke-8-28 dosis prednison full 60 mg/m²/hari. Hari ke-29 dimulai *tapering off* selama 9 hari. Vinkristin dengan dosis 1,5 mg/m²/hari sebanyak 4 dosis pada hari ke-8, 15, 22, dan 29 (tiap 7 hari). Daunorubisin 30 mg/m²/hari sebanyak 4 dosis pada hari ke-8, 15, 22, dan 29 (tiap 7 hari). Selain itu juga diberikan L-Asparaginase 5000 unit/m² sebanyak 8 dosis pada hari ke-12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, dan 33.

Fase 1B diberikan pada hari ke-36-64.

Regimen yang diberikan adalah siklofosfamid 1.000 mg/m²/hari sebanyak 2 kali pada hari ke-36 dan 64, 6-MP dosis 60 mg/m²/ hari selama 28 hari (hari ke-36–63), sitarabin 75 mg/m²/ hari selama 4 hari sebanyak 4 siklus (hari ke-38–41), 45–48, 52–55, 59–62, dan MTX intratekal pada hari ke-45 dan 59.

- COG

COG memiliki protokol berbeda untuk LLA-B dan LLA-T, pendekatan LLA-T akan dibahas pada sub bab LLA-T. Pendekatan pengobatan risiko tinggi LLA-B (*high risk & very high risk*) sangat mengandalkan respon pengobatan menggunakan MRD pada akhir induksi yaitu hari ke-29. Pemilihan steroid berdasarkan usia, anak usia >10 tahun menggunakan prednison 30 mg/m²/dibagi dua dosis selama fase induksi 1A (28 hari), untuk anak <10 tahun diberikan deksametason 5 mg/m²/dosis, sebanyak 2 kali dalam sehari, selama 1-14 hari tanpa melakukan *tapering off*. Obat yang digunakan adalah kombinasi 4 macam obat. Deksametason lebih efektif, namun terlalu toksik pada anak ≥10 tahun. Pemberian intratekal sitarabin dan MTX dilakukan terpisah pada fase induksi, serta steroid intratekal hanya diberikan pada intratekal dengan status SSP 3 (TIT). Terdapat jeda 7 hari sebelum memasuki fase konsolidasi. Total durasi fase induksi selama 35 hari.

- St Jude Total Therapy 16

Pada risiko tinggi terdapat intensifikasi dosis siklofosfamid pada konsolidasi (Ib) menjadi 4 dosis terbagi setiap 12 jam dibandingkan 1 gram pada pasien dengan respons pengobatan yang buruk (yaitu M2 pada hari ke-15). Pada fase induksi ditambahkan dua dosis intratekal pada hari ke-22, dan pada MRD yang negatif.

(h) Fase Konsolidasi

- UK LLA 2019

Diberikan pada minggu ke-6–10. Obat yang diberikan yaitu siklofosfamid pada minggu ke-6 dan 8 (1.000 mg/m^2), sitarabin (75 mg/m^2) pada minggu ke-6, 7, 8, dan 9, merkaptopurin 60 mg/m^2 sepanjang fase konsolidasi, dan metotreksat intratekal pada minggu ke-6, 7, dan 8.

- European Guidelines (ESCP)

Untuk risiko tinggi diberikan fase re-konsolidasi sebanyak 3 blok (Blok HR1, HR2 dan HR3) masing-masing selama 12 hari. Pada Blok HR1 Obat terdiri dari deksametason $20 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$ pada hari ke-1–5, vinkristin $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ pada hari ke-1 dan 6, HD MTX 5000 mg/m^2 pada hari ke-1, siklofosfamid $200 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ tiap 12 jam pada hari ke-2 sampai ke-4, sebanyak 5 dosis, dimulai pada 7 jam setelah HDMTX selesai. Diberikan juga sitarabin (ARA-C) dosis tinggi $2000 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ sebanyak 2 dosis pada hari ke-5. L-Asparaginase diberikan dosis 25.000 unit/m^2 pada hari ke-6 dan 11 dan Intratekal MTX diberikan 1 jam setelah HDMTX selesai.

Blok HR-2 dimulai 2 minggu setelah kemo hari ke-6 pada HR-1. Obat terdiri dari deksametason $20 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$ pada hari ke-1–5, vindesine $3 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ sebanyak 2 dosis pada hari ke-1 dan 6. Diberikan HDMTX $5000 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$ pada hari ke-1, ifosfamid $800 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ tiap 12 jam pada hari ke-2 sampai ke-4 sebanyak 5 dosis, daunorubisin $30 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ pada hari ke-5, L-asparaginase dosis $5.000 \text{ unit/m}^2/\text{dosis}$ selama 2 jam pada hari ke-6 dan 11. Intratekal MTX diberikan 1 jam setelah HDMTX selesai.

Blok HR-3 dimulai 2 minggu setelah kemoterapi hari ke-6 pada HR-2. Obat terdiri dari

deksametason 20 mg/m²/hari pada hari ke-1-5, vindesine 3 mg/m²/dosis sebanyak 2 dosis pada hari ke-1 dan 6. HDMTX 5000 mg/m²/hari pada hari ke-1, ifosfamid 800 mg/m²/dosis tiap 12 jam pada hari ke-2 sampai ke-4, sebanyak 5 dosis. Diberikan daunorubisin 30 mg/m²/dosis pada hari ke-5, L-asparaginase 5.000 unit/m² pada hari ke-6 dan 11. Inratekal MTX diberikan 1 jam setelah HDMTX selesai. Fase reinduksi dimulai 2 minggu setelah hari ke-6 fase induksi HR3 diberikan.

- COG

Fase konsolidasi diberikan selama 28 hari, obat terdiri dari siklofosfamid pada hari ke-1 dan 29, sitarabin 75 mg/m²/dosis sebanyak 4 dosis tiap minggu, vinkristin 1.5 mg/m² sebanyak 4 dosis per minggu, dan inratekal (4 dosis) untuk SSP 3 dengan anak <5 tahun dan untuk anak dengan Down syndrome diberikan TIT.

- St Jude Total Therapy 16

Fase konsolidasi menggunakan dosis MTX yang lebih besar yaitu 5 g/m².

- (i) Fase Interim *Maintenance*

- UK LLA 2019

Diberikan pada minggu ke-11-19. Obat yang diberikan deksametason 6 mg/m²/hari, vinkristin 1,5 mg/m² pada minggu ke-11 dan 15, merkaptopurin 75 mg/m² pada minggu ke-11-18, dan metotreksat inratekal pada minggu ke-13 dan 17.

- European Guidelines (ESCP)

Fase interim diberikan selama 4 minggu, obat terdiri dari 6-MP dosis 60 mg/m²/ hari dan MTX 20 mg/m²/dosis sebanyak 1 kali per minggu. Jika diperlukan maka radiasi kranial diberikan pada fase ini.

- COG

Fase interim *maintenance* diberikan dalam 2 fase. Fase pertama selama 63 hari yaitu HDMTX 5 gram diberikan tiap 2 minggu dengan MTX IT hari ke-1 dan 29 (tiap 1 bulan). Fase kedua diberikan selama 56 hari setelah fase *delayed intensification* dengan obat-obatan vinkristin, MTX eskalasi, dan pegasparaginase. Hasil uji klinis AALL0232 HDMTX lebih superior dibandingkan Capizzi pada fase interim *maintenance* (IM#1).

(j) Fase *Delayed Intensification*

- UK LLA 2019

Diberikan pada minggu ke-20–26. Terbagi menjadi dua:

- Minggu ke-20–23: deksametason 10 mg/m²/hari selama 7 hari di minggu ke-20 dan 22, vinkristin 1,5 mg/m² pada minggu ke-20–22, doktorubisin 25 mg/m² pada minggu ke-20–22, pegaspargase 1000 IU/m² dan metotreksat intratekal pada minggu ke-20.
- Minggu ke-24–26: siklofosfamid 1.000 mg/m² pada minggu ke-24, merkaptopurin 60 mg/m²/hari selama 14 hari pada minggu ke-24–25, sitarabin 75 mg/m²/hari selama 4 hari berturut-turut pada minggu ke-24 dan 25.

- European Guidelines (ESCP)

Disebut sebagai fase reinduksi, berlangsung selama 49 hari. Diberikan pada semua risiko. Terbagi ke dalam fase IIA pada hari ke-1–35. Obat terdiri dari deksametason 10 mg/m²/hari pada hari ke-1–21 dan *tapering off* pada hari ke-22 selama 9 hari, vinkristin 1,5 mg/m²/hari sebanyak 4 dosis pada hari ke-8, 15, 22, dan 29, doktorubisin 30 mg/m²/hari sebanyak 4 dosis pada hari ke-8, 15, 22, dan 29, L-asparaginase 10.000 unit/m² sebanyak 4 dosis pada hari ke-8, 11, 15, dan 18, dan intratekal MTX pada hari ke-1

dan 18, hanya bila ada keterlibatan SSP. Fase IIB pada hari ke-36–49, obat terdiri dari siklofosfamid 1.000 mg/m²/hari pada hari ke-36, 6-thioguanine 60 mg/m²/hari selama 14 hari (hari ke-36–49), sitarabin 75 mg/m²/ hari selama 4 hari sebanyak 2 siklus (hari ke-38–41 dan ke-45–48), dan MTX intratekal di hari ke-38 dan 45.

- COG

Diberikan selama 56 hari, terbagi menjadi 2 tahap yaitu DI 1 (28 hari) dilanjutkan dengan ad interim *maintenance* menggunakan deksametason 5 mg/m²/dibagi 2 dosis hari ke-1–7 dan ke-15–21, doktorubisin 3 dosis dan MTX intratekal. Tahap D2 (28 hari) terdiri dari siklofosfamid 1.000 mg/m² dan sitarabin intravena pulse.

(k) Fase *Maintenance*

- UK LLA 2019

Terbagi dalam 3 siklus dengan lama siklus 84 hari (12 minggu). Obat yang diberikan adalah deksametason 6 mg/m²/hari selama 5 hari di awal tiap siklus, vinkristin 1,5 mg/m² pada hari ke-1 siklus, merkaptopurin 75 mg/m²/hari sepanjang fase terapi, metotreksat oral 20 mg/m²/minggu pada hari ke-1, 8, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, dan 78. Metotreksat intratekal diberikan pada hari ke-15. Fase *maintenance* dilanjutkan hingga 2 tahun pada perempuan dan hingga 3 tahun pada laki-laki, terhitung sejak fase interim *maintenance*.

- European Guidelines (ESCP)

Protokol yang diberikan sama untuk setiap risiko. Terdiri dari 6-MP 60 mg/m²/hari, MTX 20 mg/m²/minggu dan MTX intratekal dimulai pada minggu ke-6, sebanyak 6 kali, setiap 6 minggu.

- COG

Fase *Maintenance* COG diberikan per siklus setiap 84 hari, diteruskan hingga 2 tahun sejak fase *maintenance*. Obat terdiri dari vinkristin hari

ke-1, prednison hari ke-1-5, pasien SSP (+) usia <5 tahun diberikan deksametason 3 mg/hari, merkaptopurin 75 mg/m² hari ke-1-84, dan MTX IT hari ke-1.

- St Jude Total Therapy 16

Protokol ini menggunakan istilah fase lanjutan, yang terdiri dari fase reinduksi dengan menggunakan pegaspargase, doksorubisin, siklofosfamid dan ARA-C (blok 4 minggu). Untuk meningkatkan kualitas hidup, dosis deksametason diturunkan menjadi 6 mg/m² setelah minggu ke-69 pada fase lanjutan (reinduksi dan *maintenance*), dan durasi total fase lanjutan adalah 146 minggu untuk perempuan dan 120 minggu untuk lelaki. Pendekatan pengobatan LLA menggunakan protokol St. Jude total therapy cukup sulit di negara berkembang dikarenakan dimulai dengan terapi yang ekstensif, tidak menggunakan prephase, dan pemberian asparaginase sangat intens hingga fase lanjutan, sehingga pembiayaan sangat tinggi. Sedangkan di negara berkembang menengah seperti Turki dan Thailand, melakukan modifikasi dengan menggunakan jenis dan dosis steroid yang berbeda. Di Turki menggunakan metilprednisolon sedangkan di Thailand menggunakan prednison. Di Honduras, Bonilla dkk melakukan modifikasi pemberian HD MTX pada kelompok *high risk* dengan tidak memberikan etoposide dan dosis HD MTX dikurangi menjadi 3 gram sesuai modifikasi dari St. Jude Total Therapy 13-15

b) LLA Sel T

Pengobatan pada kelompok Sel T digolongkan pada risiko tinggi (*high risk*), atau sangat tinggi (*very high risk*) dan memerlukan pengobatan yang lebih intensif dalam protokol yang berbeda. NCCN merekomendasikan untuk terapi LLA-T dalam *clinical trial*, namun apabila tidak memungkinkan dengan kemoterapi, lakukan stratifikasi risiko pada pasien.

Pasien dengan risiko biasa atau tinggi melanjutkan kemoterapi fase konsolidasi. Pasien dengan risiko sangat tinggi dapat melanjutkan kemoterapi atau mencari terapi alternatif lainnya dan mempertimbangkan transplantasi SPH. Akan tetapi penanganan pasien dengan LLA-T dikembalikan ke institusi masing-masing. Pada sel T selalu diberikan 4 macam obat dan diberikan deksametason. Selain itu dapat diberikan imunoterapi berupa neralabin. Berbagai uji klinis membuktikan bahwa intensifikasi awal memperbaiki luaran LLA-T. Walaupun terdapat beberapa kelompok yang menggunakan hanya 3 jenis obat pada induksi, namun hasil pengobatan lebih inferior dibanding dengan kombinasi 4 macam obat. Tipe, jumlah, dan jadwal antrasiklin berbeda pada tiap uji klinis, dan belum ada penelitian yang membandingkan, namun luaran tidak berbeda. Selain itu beragam uji klinis juga membandingkan berbagai jenis uji klinis. Deksametason memiliki dampak morbiditas infeksi dan mortalitas yang lebih tinggi dibanding prednison, namun memiliki risiko relaps yang lebih rendah karena potensi lebih tinggi dan penetrasi SSP yang lebih baik. Modifikasi utama berbagai penelitian adalah terhadap perbedaan deksametason dan transisi dari *native* E.coli asparaginase terhadap PEG-ASP. Induksi menggunakan deksametason 6 mg/m²/hari selama 28 hari mengurangi infeksi yang mengancam jiwa dan kejadian avaskular nekrosis. Insidens infeksi jamur invasif (IFI) adalah 2-6% bergantung lengan terapi. Uji klinis Assoicaazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)-BFM grup 2000 membandingkan deksametason 10 mg/m²/hari vs prednison 21 hari. Peningkatan toksisitas adalah 2.5-0.9% pada kelompok deksametason, dan peningkatan IFI pada kelompok penerima deksametason. LLA-T pada kelompok yang diberikan deksametason dengan respons steroid baik mengalami penurunan relaps dari 17%-7% dan memiliki perbaikan EFS dan OS (91.4 vs 82.6). LLA-B dan T dengan dengan respon prednison buruk tidak memiliki manfaat dengan pemberian deksametason. Publikasi terbaik dari

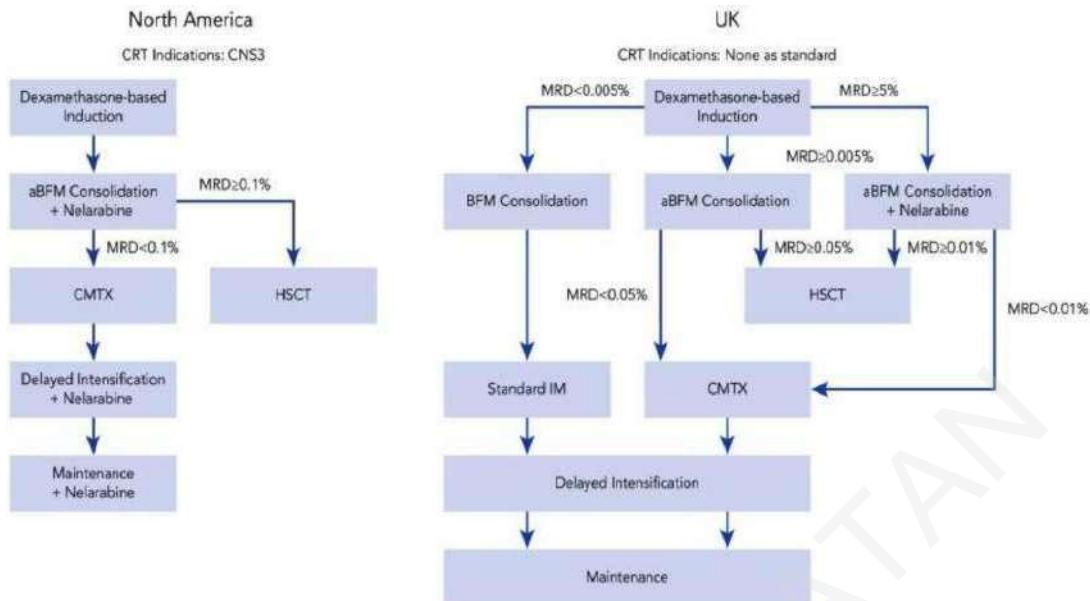
penanganan LLA-T adalah dari uji klinis COG ALLA0434 dengan pemberian nelarabin dan MTX metode Capizzi, yang juga menggunakan prednison sepanjang terapi. Lebih lanjut pada pasien yang mendapatkan radioterapi kranial pada uji klinis AAL0434 menunjukkan keunggulan deksametason, namun keuntungan deksametason dibanding prednison, mungkin disebabkan karena pengaruh nelarabin, asparaginase, dan CRT. Dengan demikian, mayoritas uji klinis saat ini menggunakan obat utama deksametason pada LLA-T. Saat ini berdasarkan uji klinis EROPA dan penerapan eliminasi CRT pada pasien, COG mengadopsi *dexametason-based induction*.

Pada saat ini karakteristik LLA-T jarang digunakan di luar uji klinis untuk modifikasi pengobatan, kecuali pada BCR-ABL LLA-T yang terjadi lebih jarang pada LLA-T dibanding B. Pada pasien relaps dan refrakter, penggunaan terapi target mungkin bermanfaat pada sebagian kecil pasien. Direkomendasikan seluruh pasien untuk melakukan pemeriksaan sitogenetik dan FISH untuk BCR-ABL1, dan juga profil genetik lebih detil menggunakan NGS atau WGS, *copy-number analysis*, dan *transcriptome profile*, khususnya pada pasien relaps dan resisten. Terapi bertarget dapat dipikirkan pada kelompok ini menggunakan inhibitor tirosin kinase untuk NUP214-AB1 atau inhibitor Jak/Stat pada pasien dengan mutasi/fusi JAK.

Radioterapi dapat dihindari pada hampir seluruh pasien. Relaps SSP lebih sering pada LLA-T dibanding B, sehingga diperkirakan kemoterapi dengan target SSP dapat ditingkatkan. AAL0434 merupakan uji klinis fase klinis yang membandingkan Capizzi-MTX dengan asparaginase dibandingkan HD MTX \pm 6 course neralabine (5 hari). Hasil ini cukup mengejutkan karena awalnya diduga HD MTX akan lebih unggul. Hal ini mirip dengan uji klinis LLA-B (ALLA0232) yang menunjukkan efikasi HD MTX lebih superior pada LLA-B risiko tinggi. Namun, perlu dicatat randomisasi tidak hanya membandingkan berbagai dosis dan jadwal metotreksat. 95% pasien yang mendapatkan

profilaksis radioterapi, namun waktu diberikan berbeda. HDMTX IM 2 minggu, merkaptopurin 2 bulan dan radiasi diberikan selama fase *delayed intensification* 5 bulan setelah terapi dimulai. Dianggap, waktu CRT dapat mempengaruhi luaran. Namun, berdasarkan hasil meta analisis sebelumnya menunjukkan bahwa CRT profilaksis tidak mempengaruhi luaran pada terapi modern. Maka, pemberian CRT 5 bulan lebih awal, kemungkinan akan memengaruhi outcome secara bermakna. Seperti yang disebutkan sebelumnya bahwa asparaginase telah terbukti mengurangi relaps, dan 2 dosis dalam CMTX dapat menjelaskan keunggulannya. Studi UKLLA2011, yang kini telah ditutup, melakukan randomisasi CMTX atau HD MTX + PEG-ASP. Jawaban yang diperoleh adalah terdapat keuntungan relatif CMTX + PEG-ASP pada LLA-T. Di Amerika Utara, CMTX direkomendasikan pada LLA-T dan di UK CMTX direkomendasikan pada pasien dengan hasil MRD tinggi di akhir induksi (MRD \geq 0.005%).

Penggunaan nelarabin terbukti lebih unggul dibanding tanpa nelarabin. Pada pasien dengan risiko menengah (IR) maupun risiko tinggi (HR), angka kelangsungan hidup bebas penyakit (*disease free survival/DFS*) 4 tahun adalah $88.9\pm22\%$ pada neralabin sedangkan $83.3\pm2.5\%$ pada non nelarabin. Pasien yang mendapat CMTX dengan nelarabin memiliki luaran terbaik $92.2\%\pm2.8\%$. Sedangkan pasien yang tidak mendapat HD MTX ataupun nelarabin hanya $78.0\%\pm3.7\%$. Hingga saat ini belum terdapat panduan standar bagaimana penatalaksanaan LLA-T di Amerika Serikat dan negara lainnya. Nelarabin direkomendasikan untuk pasien dengan respon inisial buruk dan MRD $>5\%$ dan pasien relaps di berbagai negara Eropa.



Gambar 5. Algoritma terapi LLA-T

- 2) Tatalaksana LLA BCR-ABL1 positif atau Philadelphia-like (Ph-like) LLA. *Ph-Like LLA (ABL Fusion) ABL-class: ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R fusions*
- a) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) *Philadelphia chromosome positive (Ph+)*

Dalam tata laksana LLA anak dengan kromosom Philadelphia positif (Ph+) dan *Ph-like*, memerlukan penanganan khusus. Studi dengan jumlah kasus besar seperti ALLA0031 dan EsPhLLA menunjukkan bahwa kombinasi imatinib (golongan terapi target *tyrosine kinase inhibitor/TKI*) dengan kemoterapi intensif secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup bebas kejadian (*Event-Free Survival/EFS*) dibandingkan dengan kemoterapi tanpa TKI. Imatinib direkomendasikan karena ketersediaannya yang lebih mudah serta bukti keamanan jangka panjang pada anak-anak. Pengobatan dengan TKI dimulai segera setelah diagnosis Ph+ ditegakkan dan dilanjutkan tanpa gangguan hingga akhir pengobatan, kecuali jika terjadi efek samping berat. Jika imatinib tidak tersedia atau tidak ditoleransi, dasatinib dapat menjadi alternatif, terutama pada kasus dengan keterlibatan sistem saraf pusat. Selain itu, terapi kombinasi dengan blinatumomab dan/atau ponatinib menunjukkan hasil menjanjikan dalam meningkatkan respons molekuler dan kelangsungan hidup pasien Ph+ LLA. Terapi ini juga dapat

dikombinasikan dengan tisagenlecleucel pada kasus tertentu. Transplantasi sel punca hematopoietik (SPH) perlu dipertimbangkan sebagai bagian dari strategi terapi, dan terapi TKI tetap dilanjutkan pasca-transplantasi untuk memastikan kontrol penyakit jangka panjang. Pendekatan terhadap pasien Ph+ LLA dapat bervariasi; beberapa protokol langsung mengelompokkan pasien ini ke dalam kelompok risiko tinggi, sementara protokol UK-LLA menambahkan TKI berdasarkan kriteria awal dan mempertimbangkan respons terapi awal serta hasil fase induksi untuk menentukan kebutuhan transplantasi.

- b) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) *Philadelphia-like* (Ph-Like LLA)

Subtipe dari LLA-B ini memiliki profil ekspresi gen yang sama dengan LLA Ph+, namun tidak memiliki fusi protein BCR-ABL1 dari t(9;22)(q34.1;q11.2) dan diasosiasikan dengan luaran klinis yang lebih buruk saat diterapi dengan kemoterapi konvensional. Seperti LLA Ph+, LLA Ph-like juga memiliki frekuensi alterasi genetik IKZF1 tinggi (70-80%) yang mengkodekan faktor transkripsi limfoid IKZF1. Alterasi tersebut diasosiasikan dengan luaran yang buruk. Direkomendasikan pasien *Ph-like* pada anak, remaja dan dewasa muda dikelompokkan berdasarkan stratifikasi risiko dan memulai terapi induksi dengan kemoterapi multi agen. Pasien dengan MRD negatif setelah induksi akan melanjutkan terapi sesuai stratifikasi risiko. Pasien dengan MRD positif setelah induksi melanjutkan terapi konsolidasi intensif. Apabila MRD tetap persisten dapat diberikan blinatumomab atau tisagenlecleucel. NCCN merekomendasikan untuk diterapi dalam *clinical trial*, namun apabila tidak memungkinkan, berikan terapi sesuai dengan kriteria risiko, dan berikan induksi yang terdiri dari multi agen. Pasien dengan MRD negatif setelah induksi akan melanjutkan terapi sesuai risikonya, namun dengan MRD positif akan menjalani terapi konsolidasi yang di intensifikasi. Apabila MRD tetap persisten, dapat diberikan blinatumomab atau tisagenlecleucel. Transplantasi SPH (Sel

Punca Hematopoietik) dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari terapi konsolidasi atau *maintenance*. COG telah meneliti penggunaan Dasatinib pada pasien yang baru didiagnosis pada grup risiko tinggi dengan *Ph-like B-LLA* dengan lesi *ABL-class* (AALL1131), dan sedang meneliti penggunaan ruxolitinib untuk pasien grup risiko tinggi yang baru didiagnosis dengan *Ph-like LLA* dengan *CRLF2 rearrangement* dan/atau mutasi yang mengaktifkan jaras *JAK-STAT* (AALL1521). Sebagai tambahan, penelitian yang sedang berlangsung mempelajari apakah kombinasi dari imunoterapi dengan kemoterapi meningkatkan luaran pada pasien dengan subset tertentu (blinatumomab pada pasien B-LLA risiko sedang: COF ALLA1731; inotuzumab ozogamisin pada pasien B-LLA risiko tinggi):

- COG ALLA1732.
- 10-15% grup BCR-ABL1-like → 1-2% fusi *ABL class*.
- Fusi *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R* sensitif terhadap inhibitor tirosin kinase.
- MRD tingkat tinggi pasca induksi dan risiko relaps yang jauh lebih tinggi.
- Tidak ada pasien dengan MRD yang tidak terdeteksi pada akhir induksi, berbeda dengan 74% pasien dengan MRD >1%.
- Luaran buruk: 11/23 (48%) pasien dengan MRD >1% menderita gagal induksi atau relaps dan 3/8 (38%) dari sisa pasien yang relaps.
- Menggunakan TKI pada hari ke-15 dan diberikan konsolidasi HR, bila tidak responsif, maka dapat dipertimbangkan transplantasi sumsum tulang.

3) Tatalaksana Berdasarkan Penyakit Ekstrameduler

a) Terapi dan Profilaksis Penyakit Ekstrameduler

Terapi profilaksis diperlukan untuk mencegah relaps atau perluasan penyakit ke sistem saraf pusat (SSP) dengan menargetkan sel-sel leukemia pada organ yang tidak dapat diinfiltasi dengan kemoterapi sistemik akibat adanya sawar darah otak. Terapi ini meliputi kemoterapi intratekal (metotreksat, sitarabin, kortikosteroid), radiasi kranial,

dan/atau kemoterapi sistemik (metotreksat dosis tinggi, deksametason sitarabin dosis tinggi, L-asparaginase. Terapi ini diberikan pada semua pasien dalam rentang terapi, mulai dari fase induksi, konsolidasi, hingga *maintenance*. Pasien dengan keterlibatan testis yang tidak hilang pada akhir fase induksi dapat diberikan terapi radiasi pada testis.

Selama fase induksi dapat dipertimbangkan untuk radiasi kranial atau radiasi kraniospinal sebagai profilaksis pada keadaan dimana pengobatan sistemik kemoterapi dan intratekal kemoterapi yang adekuat tidak tersedia, yaitu dengan pemberian dosis 18 Gy dengan 1.5 Gy atau 1.8 Gy per fraksi. Area radiasi meliputi seluruh otak dan bagian posterior kedua bola mata. Batas inferior harus mencakup vertebra C2. Pada radiasi kraniospinal maka batas inferior adalah interspace vertebrae S2-S3.

Radioterapi dengan menggunakan radiasi kraniosipinal (CSI) merupakan bagian awal terapi LLA pada kondisi relaps SSP, baik makroskopis (terlihat dari pencitraan) dan mikroskopis (ditemukan dalam CSS) sebagai pengendalian penyebaran SSP. Awalnya digunakan radiasi dosis rendah, namun bertahap ditingkatkan menjadi 24 Gy pada banyak institusi. Dengan adanya profilaksis metotreksat intratekal, penggunaan radiasi sudah banyak ditinggalkan sebagai terapi awal LLA karena efek samping jangka panjang. Untuk LLA relaps dini <18 bulan dari diagnosis setelah remisi awal. CSI masih digunakan pada uji klinis COG/POG/CCG pada tahun 1990an dengan dosis 15-24Gy (CCG1951 dan POG9412). Pada tahun 2007, AAL 0433 mengikutsertakan LLA relaps SSP <18 bulan dari remisi awal dan memberikan CRT hanya 18Gy.

Dikarenakan masih ditemukannya relaps SSP dengan penggunaan metotreksat intratekal, radiasi tetap diberikan untuk risiko tinggi sebagai radiasi kranial (CRT). Dosis awal diberikan 24 Gy dan kemudian dikurangi pada uji klinis menjadi 18 Gy dengan tetap mempertahankan efikasinya. CRT secara rutin digunakan untuk terapi awal risiko tinggi, meliputi sel B risiko tinggi, leukemia sel T, dan LLA SSP (+).

Peranan CRT telah berkurang dalam beberapa dekade terakhir dengan kemajuan terapi sistemik, namun tetap berperan pada SSP 3 dan pada pasien risiko sangat tinggi/*very high risk*. Hasil kajian meta analisis oleh CLLACG (*Childhood Acute lymphoblastic Leukemia Collaborative Group*) menunjukkan pengobatan sistemik yang efektif dan pemberian intratekal dapat menghasilkan *event-free survival* yang sama dengan CRT dengan atau tanpa intratekal. Tambahan metotreksat intratekal memberi keuntungan pengobatan, namun terdapat data yang menunjukkan bahwa status SSP 3 tidak cukup dikendalikan hanya dengan terapi intratekal. ALLA0434 (uji klinis sel T) memberikan 18 Gy untuk SSP3 sementara berusaha menurunkan dosis CRT hingga 12 Gy untuk risiko *intermediate* dan HR dengan status SSP 1 dan 2, hasil uji klinis ini masih tertunda, namun CRT saat ini hanya diindikasikan untuk kelompok risiko tinggi, umumnya SSP 3, 18 Gy tetap merupakan terapi standar untuk SSP 3, sementara 12 Gy untuk T cell LLA risiko *intermediate* dan risiko tinggi.

Untuk SSP 3 yang memerlukan CRT, pasien akan memperoleh 18 Gy dengan 1.8 Gy atau 1,5 tiap fraksi, sementara untuk IR/HR LLA-T tanpa SSP 3 akan memperoleh 12 Gy dengan 1.5 Gy per fraksi. CRT umumnya diberikan selama fase *maintenance* kemoterapi. Pasien yang memerlukan *boost cranial* sebelum menjalani *total body* iradiasi diberikan 6 Gy, yang dibagi menjadi 3 kali penyinaran (masing-masing 2 Gy per hari), segera sebelum TBI dilakukan.

Kejadian relaps SSP pada LLA kini jarang ditemukan, hanya sekitar 5% pada negara maju. Relaps dini (<18 bulan dari diagnosis) memerlukan terapi radiasi sebesar 18Gy sesuai protokol COG. Pada kasus relaps SSP lambat (≥ 18 bulan dari diagnosis setelah CR1), berdasarkan POG9412 pemberian 18Gy CRT hanya untuk relaps SSP risiko standar, tanpa perlu radiasi menyeluruh (CSI). Tahun 2004, COG berupaya untuk menurunkan dosis CRT menjadi 12 Gy untuk kasus relaps SSP standar (ALLA02P2), namun, pada

2010 hasil analisis sementara menunjukkan tingkat relaps meningkat, sehingga dosis CRT dinaikkan kembali ke dosis 18Gy.

b) Radioterapi

(1) Radiasi Testikular

Testis merupakan salah satu “sanctuary” (area terlindungi) yang berisiko terjadinya relaps ekstramedular. Pada tahun 1980-1990, relaps testis menyumbang 10-20% kegagalan terapi, biasanya muncul terlambat dengan median 36 minggu dari CR1. Dengan perbaikan strategi pengobatan leukemia akut, saat ini kasus relaps SSP jarang terjadi (<2%), sehingga radiasi testis rutin tidak lagi diperlukan.

Iradiasi testikular hanya diberikan pada relaps testikular, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pendekatan ini tidak menguntungkan. St. Jude dan European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) menunjukkan bahwa keterlibatan testis pada saat diagnosis tidak bermakna terhadap prognosis. EORTC tidak lagi memberikan iradiasi pada pasien dengan keterlibatan testis di awal. Data dari *Dutch Childhood Oncology Group* menunjukkan bahwa terapi sistemik efektif pada kondisi relaps testis. COG secara bertahap telah menurunkan penggunaan iradiasi testikular karena risiko morbiditas. Hal ini menunjukkan bahwa leukemia testikular lebih tepat ditangani dengan kemoterapi sistemik daripada radiasi lokal, apalagi bukti menunjukkan bahwa relaps testikular disertai dengan kegagalan sumsum tulang juga. Sebagian besar penurunan relaps testikular adalah karena intensifikasi metotreksat.

Pada protokol COG terbaru, hanya sebagian pasien dengan leukemia testikular setelah bagian awal fase induksi yang menerima radiasi testikular. Dosis 24 Gy diberikan kepada kedua testis, yang tetap menjadi standar uji klinis COG/POG/CCG terdahulu dan yang sedang berjalan.

Persentase LLA-T yang mendapat radiasi kranial telah menurun drastis dalam 30 tahun terakhir. Meskipun mengurangi relaps, efek jangka panjang radiasi kranial meliputi endokrinopati, kanker sekunder, dan defek neurokognitif, khususnya pada anak yang sangat muda. St Jude telah membuktikan bahwa radiasi dapat dihilangkan tanpa mengurangi hasil terapi, asalkan diberikan intensifikasi terapi (misalnya pada uji klinis Total Terapi 15). Keberhasilan ini mendorong Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), Israeli National Studies (INS) Group, and the UK Group untuk menghilangkan radiasi pada LLA-T dengan tetap mempertahankan hasil yang baik. COG saat ini hanya memberikan radioterapi pada SSP 3 pada uji klinis ALLA1231. Fokus penelitian diarahkan pada intensifikasi asparaginase, penggunaan deksametason, penambahan kemoterapi intratekal, dan pemberian metotreksat dosis tinggi. Hasil meta analisis dari 10 kelompok uji klinis pediatrik onkologi dari data 16.623 anak dengan LLA menunjukkan bahwa radiasi hanya bermanfaat pada SSP 3 karena dapat menurunkan relaps. Namun, manfaat tersebut tidak memperbaiki *overall survival*.

(2) Radiasi Seluruh Tubuh (*Total Body Irradiation/TBI*)

Transplantasi sumsum tulang dilakukan dengan menggunakan kemoterapi dosis tinggi dan TBI. Tujuannya untuk mengosongkan sumsum tulang pasien, sehingga sumsum tulang donor bisa masuk dan tumbuh serta memberikan respons imunologi pada sel leukemia yang tersisa. Saat ini, dosis yang diberikan beragam mulai dari mieloblas total, submieloblas, hingga non-mieloblas. Penentuan kemoterapi atau radiasi untuk induksi transplantasi sumsum tulang bergantung dari protokol yang digunakan dan risiko penyakit. Berdasarkan *European Society for Blood Marrow Transplant Registry*, pada berbagai situasi, penggunaan TBI pada fase conditioning terbukti lebih

unggul dibandingkan regimen berbasis kemoterapi.

(3) Toksisitas Radioterapi

(a) Otak

Radioterapi dapat berpotensi menyebabkan mual, muntah, kemerahan/kulit kering pada kulit kepala, rambut rontok, katarak, serta risiko kelemahan sementara. Efek samping jangka panjang meliputi gangguan pertumbuhan, gangguan fungsi endokrin, perubahan kognitif, dan risiko keganasan sekunder.

(b) Testikular

Radiasi pada testis dapat mempengaruhi fertilitas dan produksi hormon. Sebagian besar anak laki-laki yang memperoleh radiasi menjadi infertile, dan sebagian memerlukan suplemen testosteron.

(c) TBI

Radiasi pada seluruh tubuh dapat menyebabkan kelemahan umum, parotitis, mual, muntah, dan diare. Efek samping jangka panjang diantaranya katarak, sindrom kekeringan pada mata, disfungsi endokrin, perubahan kognitif, agenesis dental, penyakit jantung paru dan hati, diabetes, infertilitas, disfungsi gonadal, dan neoplasma sekunder.

Tabel 20. Ringkasan indikasi radioterapi pada berbagai protokol LLA COG

Radiasi Kranial		
LLA-B Risiko Tinggi	SSP 3	CRT 18Gy (AALL1131)
LLA-T	-	-
<i>Intermediate dan High Risk</i>	SSP 1 dan SSP 2	CRT 12Gy (AALL0434)
	SSP 3	CRT 18Gy (AALL0434 dan AALL1231)
<i>Risiko Sangat Tinggi</i>	SSP 1 dan SSP 2	CRT 12Gy (AALL0434)
	SSP 3	CRT 18Gy (AALL0434 dan AALL1231)

Relaps	-	-
Isolated SSP relaps>18 bulan dari diagnosis	SSP 3	CRT 18Gy (AALL1331)
Early SSP relaps <18 bulan dari diagnosis	Status apapun	CRT 18Gy (AALL0433)
Isolated SSP relaps>18 bulan dari diagnosis	SSP 3	-
Leukemia testikular residual setelah terapi induksi	TRT 24Gy (ALLA 1131 dan 1331)	-
Rejimen <i>Conditioning</i> untuk transplantasi sumsum tulang	-	-
Iradiasi Seluruh tubuh		12-13.2 Gy (AALL1331)
<i>Cranial boost</i>	SSP 3	4-6Gy (AALL1331)
Boost testikular	Leukemia testikular residual	6Gy (AALL1331)

Dalam uji klinis AIEOP-BFM LLA 2017 yang masih berlangsung, radioterapi kranial (CRT) hanya diberikan pada kondisi tertentu, yaitu usia ≥ 4 tahun, SSP 3, dan atau LLA-T dengan leukosit > 100.000 .

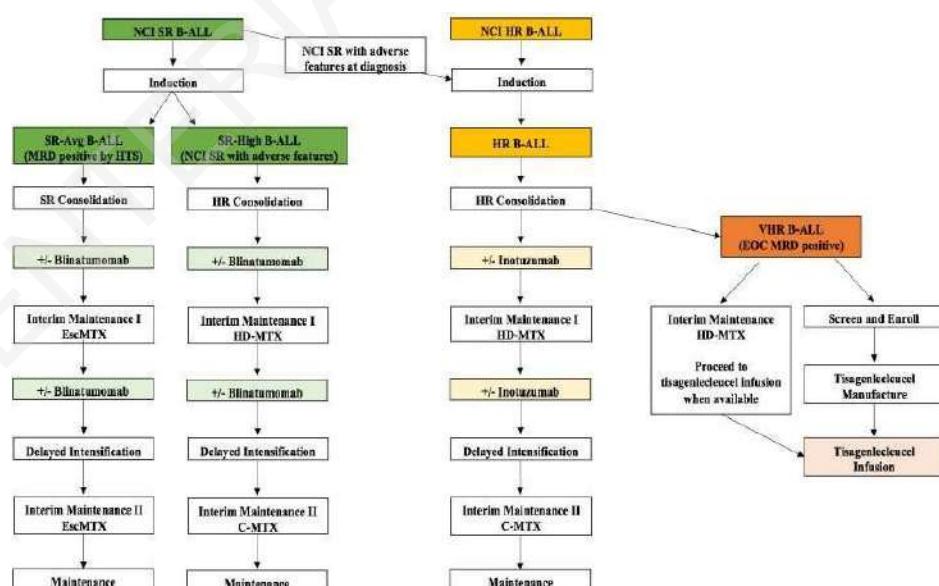
4) Terapi Target dan Imunoterapi

Terapi target telah banyak digunakan untuk keganasan hematologi terutama pada kasus relaps dan resisten. Pendekatan ini dipilih karena mempertimbangkan toksisitas pengobatan pada terapi konvensional. Terapi target terdiri dari imunoterapi dan molekul kecil. Imunoterapi yang meliputi antibodi yang mengenai protein pada permukaan sel leukemia, dan molekul kecil yaitu menarget jaras persinyalan abnormal pada sel kanker untuk mencegah sel dari pertumbuhan tidak terkontrol. Bentuk dari imunoterapi adalah *chimeric antigen reseptor T* (CAR-T) atau *bispecific T-cell engager* (BiTE). Imunoterapi pada LLA-B yang berpotensi adalah blinatumomab, inotuzumab, dan tisagenlecleucel yang pada

saat ini sedang digunakan dalam berbagai uji klinis. Sedangkan untuk LLA-T imunoterapi yang sedang dilakukan uji klinis adalah antibodi terhadap CD38 yaitu daratumumab. Imunoterapi juga sedang dikembangkan untuk menguji efikasinya pada LLA Ph-like yaitu blinatumomab dan inotuzumab.

Imunoterapi pada LLA-B yang berpotensi adalah blinatumomab, inotuzumab, dan tisagenlecleucel yang pada saat ini sedang digunakan dalam berbagai uji klinis. Sedangkan untuk LLA-T imunoterapi yang sedang dilakukan uji klinis adalah antibodi terhadap CD38 yaitu daratumumab. Imunoterapi juga sedang dikembangkan untuk menguji efikasinya pada LLA *Ph-like* yaitu blinatumomab dan inotuzumab.

Walaupun terdapat penurunan angka relaps, secara keseluruhan angka kesintasan pada penelitian total terapi St Jude 15 dan 16 tidak terlalu jauh berbeda. Hal ini menggambarkan pengobatan menggunakan kemoterapi konvensional telah dilakukan secara maksimal.



Gambar 6. Imunoterapi Sebagai Lini Pertama Uji Klinis LLA-B

Untuk molekul kecil, target terapi LLA dengan kromosom philadelphia positif yang terdapat -translokasi kromosom 9 dan 22. Terapi target yang digunakan adalah imatinib dan

dasatinib. Sedangkan untuk Philadelphia *Chromosome-like* LLA yang dipicu oleh berbagai jaras persinyalan terdapat beberapa target potensial yaitu jaras JAK/STAT yaitu ruxotinib (ALLA1521) dan ABL-class fusion yaitu dasatinib dan imatinib (ALLA1631). Tabel akan menjelaskan beberapa protokol terkait stratifikasi prognosis, dan beberapa alternatif terapi dalam berbagai uji klinis.

a) Target Molekular:

(1) Tirosin Kinase Inhibitor

Pasien dengan fusi kelas ABL dapat memulai terapi dengan Imatinib pada hari ke-15 (atau setelah hasil pemeriksaan keluar). Dosis untuk BCR-ABL positif dengan $200-570 \text{ mg/m}^2$ per hari. Imatinib 340 mg/m^2 /day or LLAY (dosis maksimal: $600-800 \text{ mg/hari}$), dimulai hari ke-15 dan seterusnya diberikan terus menerus sesuai protokol.

(2) Janus Kinase Inhibitor

Perubahan genetik pada Janus Kinase 2 (JAK2) ditemukan pada beberapa kasus LLA subtip Philadelphia yang memiliki prognosis buruk. Namun, perubahan ini jarang ditemukan pada LLA sel T. Penggunaan kombinasi antara kemoterapi paliatif dengan ruxolitinib telah mencapai penelitian tahap II dan III *Food and Drug Administration* (FDA) dalam pengobatan LLA. Hasil dari penelitian tahap pertama menunjukkan bahwa pemberian ruxolitinib hingga dosis 50 mg/m^2 selama hari ke-1-4 pada siklus 28 hari terbukti aman tanpa efek toksik. Setelah itu, dilanjutkan dengan dosis 40 mg/m^2 bersamaan dengan kemoterapi post induksi.

Penggunaan terapi target pada leukemia akut telah banyak meningkatkan hasil terapi. Tidak hanya berpeluang besar untuk transplantasi sel punca hematopoietik pada pasien, tetapi juga meningkatkan angka respon MRD, mengurangi angka MRD, dan meningkatkan angka remisi dan kesintasan.

b) Imunoterapi Antibodi

Terapi target baru sekarang digunakan untuk

mendukung terapi konvensional. Pendekatan inovatif digunakan untuk menurunkan toksisitas dan memperbaiki hasil pengobatan. Jenis obat ini akan menginduksi sitotoksitas sel yang dimediasi sistem imun terhadap sel kanker. Jenis imunoterapi terdiri dari *bispecific* yang berbasis sel T yaitu: *Bispecific CD3/CD19 T cell engagers*, *Bispecific CD3/CD20 T-Cell Engager*, *Trispecific CD3/CD19/CD20 T-Cell Engagers*, Terapi CAR T Cell menarget CD19, CD 22, kombinasi CD19 dan 22. Imunoterapi yang terbaru meliputi imunoterapi berbasis makrofag: menarget CD47/jaras SIRPalpha, imunoterapi berbasis sel NK. Pendekatan imunoterapi yang sedang dilakukan uji klinisnya dapat dilihat pada Gambar 7.

Interventions	Target	Patients number	Patients group	Indications	Study phase	Clinical Trial number	Ref.
T cell engagers							
Blinatumomab	CD3/CD19	93	Up to 17 years	R/R BCP ALL	Phase I/II	NCT01471782	(24)
Blinatumomab	CD3/CD19	110	28 days to 18 years	R/R BCP ALL	Expanded access study	NCT02187354	(26)
Blinatumomab	CD3/CD19	111	Up to 17 years	High-risk first relapse BCP ALL	Phase III	NCT02393859	(27)
Blinatumomab	CD3/CD19	670	1 to 30 years	Relapsed B-cell ALL	Phase III	NCT02101853	(28)
Blinatumomab	CD3/CD19	23	1 to 70 years	Maintenance for patients with B-cell ALL after alloHSCT	Phase II	NCT02807883	(29)
Blinatumomab	CD3/CD19	5000	Up to 18 years	ALL	Phase III	NCT03643276	(31)
CMG1A46	CD3/CD19/CD20	165	18 years and older	B-cell NHL and/or ALL	Phase I/II	NCT05348889	/
CAR T-cell therapy (corresponding costimulatory domain)							
Tisagenlecleucel (4-1BB)	CD19	30	5 to 20 years	R/R CD19 positive B-cell ALL	Phase I/IIa	NCT01626495	(32)
Tisagenlecleucel (4-1BB)	CD19	75	Up to 26 years	R/R B-cell ALL	Phase II	NCT02435849	(33)
Brexucabtagene autoleucel (CD28)	CD19	125	18 years and older	R/R BCP ALL	Phase I/II	NCT02614066	(34-36)
Brexucabtagene autoleucel (CD28)	CD19	116	Up to 21 years	R/R BCP ALL and R/R B-cell NHL	Phase I/II	NCT02625480	/
CD19CAR T cells (4-1BB)	CD19	167	1 to 26 years old	R/R CD19 positive leukemia	Phase I/II	NCT02028455	/
CD19CAR T cells (4-1BB)	CD19	35	Up to 21 years	R/R CD19 positive ALL	Phase I/II	NCT03573700	/
CD19CAR T cells (CD28 with or without 4-1BB)	CD19	64	Up to 75 years	Advanced B-cell NHL, ALL, and CLL	Phase I	NCT01853631	/
CD19CAR T cells (4-1BB)	CD19	27	Up to 29 years	B-cell ALL	Phase II	NCT04276870	/
CD19CAR T cells (4-1BB)	CD19	121	Up to 25 years	R/R B-cell ALL and B-cell NHL	Phase I/II	NCT03743246	/
CD19CAR T cells (CD28 or 4-1BB)	CD19	50	3 years and older	B-cell malignancy	Phase I/II	NCT02782351	/
CD19CAR T cells (CD28)	CD19	23	Up to 26 Years	Relapsed B-cell ALL	Phase I	NCT01860937	/
CD19CAR T cells (not reported)	CD19	54	3 to 70 years	R/R ALL	Phase I/II	NCT03018377	/
CD19CAR T cells (CD28)	CD19	53	1 to 30 years	B-cell leukemia or lymphoma	Phase I	NCT01593096	(37-38)
CD22CAR T cells(4-1BB)	CD22	208	3 to 39 years	R/R CD22 positive B-cell malignancies	Phase I	NCT02315612	(39)
CD22-CAR T cells (4-1BB)	CD22	5	18 years and older	R/R B-cell ALL	Phase I	NCT02588456	(40)
CD22-CAR T cells (4-1BB)	CD22	15	1 to 24 years	R/R B-cell ALL	Phase I	NCT02650414	/
CD22CAR T cells (4-1BB)	CD22	34	1 to 65 years	R/R B-cell ALL	Observational study	ChiCTR-OI-C-17013523	(41)
AUTO3 (OX40 and 4-1BB)	CD19/CD22	23	1 to 24 years	R/R B-cell ALL	Phase I/II	NCT03289455	(42)
CD19 and CD22 bispecific CAR T cells (4-1BB)	CD19/CD22	87	3 to 39 years	Recurrent or refractory CD19/CD22 positive B-cell malignancies	Phase I	NCT03448393	/
CTA101 (4-1BB)	CD19	72	3 to 70 years	R/R CD19 positive B-cell ALL and NHL	Early Phase I	NCT04227015	/
CD19CAR T cells and CD22CAR T cells (4-1BB)	CD19 and CD22	20	1 to 16 years	R/R B-cell ALL	Phase I	ChiCTR-OI-B-17013670	(43)
CD19 CAR T cells (4-1BB)	CD19	32	Up to 24 Years	high risk, relapsed CD19 positive ALL and Burkitt Lymphoma	Phase I	NCT02443831	(44)
CD19 CAR T cells (4-1BB)	CD19	20	1 to 70 years	20	Phase I	ChiCTR1900024450	
Combination therapy							
Pembrolizumab	PD-1	12	Adults	MRD positive ALL	Phase II	NCT02767934	(107)
Blinatumomab with pembrolizumab	PD-1, CD3/CD19	24	18 years and older	R/R B-cell ALL	Phase I/II	NCT03160079	/

Blinatumomab with pembrolizumab	PD-1, CD3/CD19	36	18 years and older	recurrent or refractory ALL	Phase I/II	NCT03512405	/
Blinatumomab with nivolumab	PD-1, CD3/CD19	550	1 to 30 years	first relapsed B-cell ALL	Phase II	NCT04546399	/
Blinatumomab with chemotherapy	CD3/CD19	6720	1 to 31 years	Newly diagnosed B-cell lymphoblastic leukemia	Phase III	NCT03914625	/
Other emerging therapeutic approaches							
TTT1-621	CD47	260	18 years and older	Hematologic malignancies and solid tumors	Phase I	NCT02663518	/
CAR NK cells	CD19	14	Up to 18 years	B-cell ALL	Phase I	NCT00995137	/
CAR NK cells	CD19	20	Up to 80 years	B-cell ALL	Phase I	NCT01974479	/
TAA-T	Tumor neoantigens	90	6 months to 80 Years	R/R hematopoietic malignancies, AML and MDS	Phase I	NCT02203903	/
BAFF-R-CAR T Cells	BAFF-R	37	18 years and older	R/R B-cell ALL	Phase I	NCT04690595	/

PD-1, programmed cell death-1; MRD, minimal residual disease; R/R, refractory/relapse; BCP ALL, B-cell precursor ALL; NHL, Non-Hodgkin Lymphoma; BAFFR, B-cell activating factor receptor; “/” represents that the detail information about the clinical information could be found in ClinicalTrials.gov or <http://www.clinicaltrials.gov>.

Gambar 7. Uji Klinis Pendekatan Imunoterapi

(1) Blinatumomab (AMG103)

Pada bulan Maret 2018, FDA memperluas indikasi penggunaan blinatumomab untuk pasien dewasa dan anak dengan LLA tipe B pada remisi total pertama dan kedua dengan MRD $\geq 0.1\%$. Imunoterapi menggunakan Blinatumomab memiliki spesifitas ganda terhadap CD19 dan CD3 yang kemudian berikatan dengan CD3+ sitotoksik pada sel T dan mengarahkan sel T untuk melisik sel keganasan. Hasil yang baik didapatkan pada penggunaan untuk pasien dengan LLA tipe B. Rekomendasi dosis untuk pasien anak dengan LLA relaps atau refrakter dengan beban penyakit yang tinggi yaitu $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hari}$ selama 7 hari, kemudian $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hari}$. Efek samping yang dirasakan pasien selama pengobatan yaitu gejala *Cytokines Release Syndrome* (demam, nyeri kepala, mual, fatigue, dan hipotensi).

(2) Inotuzumab Ozogamicin

Inotuzumab ozogamicin adalah antibodi monoklonal CD22 yang berkonjugasi dengan calicheamicin. Setelah inotuzumab berikatan dengan CD22, kompleks akan masuk ke vesikel lisosom. pH asam pada lysozyme menghasilkan calicheamicin yang berikatan dengan DNA dan mengakibatkan putusnya double-strand DNA sehingga menginduksi apoptosis sel. Penelitian pada pasien pediatri saat ini masih terbatas. Salah satu yang dipublikasikan tentang studi retrospektif penggunaan inotuzumab pada 51 anak dengan LLA relaps/refrakter

berat menunjukkan 67% remisi total dengan MRD negative pada 71% responden. Efek samping yang ditemukan selama pengobatan adalah hepatotoksisitas, terutama sindrom obstruksi pada pasien yang telah menjalani transplantasi sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell transplant*).

(3) *Chimeric Antigen Receptor T cell*

CAR-T-cell umumnya terdiri dari domain pengikat antigen dan domain kostimulan sinyal seperti CD28 dan/atau 4-1BB. Marker antigen pada permukaan sel T seperti CD19 dan CD22 secara spesifik dikenali oleh CAR yang mandiri terhadap reseptor MHC, oleh karenanya dapat menstimulasi sel T untuk mematikan sel tumor. CAR T cell yang menarget CD19 adalah Tisagenlecleucel dinamakan juga CTL019, marker CD19 pada sel B, target yang baik untuk semua keganasan sel B karena banyak diekspresikan pada permukaan sel leukemia tapi tidak ada pada sel non *hematopoietic* dan sel sekitarnya. Studi kasus dengan 30 pasien anak dan dewasa penderita LLA tipe B menggunakan 19-BBz CAR-T cells pada satu institusi dilaporkan menghasilkan remisi total pada 27 pasien (90%). Pada studi kolaboratif global (ELIANA) dengan 75 pasien anak dan dewasa muda, angka remisi total yaitu 81% dengan semua pasien MRD negatif. Angka kesintasan yang didapatkan yaitu 90% pada bulan ke-6 dan 76% pada bulan ke-12.

Brexucabtagene autoleucel atau dinamakan KTE-X19 merupakan CAR-T sel yang menarget CD19 lainnya dengan subunit kostimulan CD28 yang dihasilkan dari sel monokular darah perifer. Saat ini disetujui FDA untuk limfoma sel mantel, dan sedang di uji coba pada LLA-B yang relaps dan resisten. CD22 merupakan alternatif CAR T cell target yang diekspresikan sebagian besar sel B, dan saat ini terdapat pula CAR T sel yang menargetkan keduanya yaitu CD19 dan CD22. AUTO3 merupakan CAR-T cell bispesifik.

Efek samping yang didapatkan pada pasien yang menggunakan 19-BBz CAR T cells yaitu gejala neurotoksisitas (ensefalopati, afasia, delirium, tremor, kejang, kasus jarang edema serebri onset cepat dan mematikan juga telah dilaporkan), sitopenia memanjang, demam neutropenia, dan infeksi.

5) Transplantasi Sel Punca Hematopoietik (SPH)

Transplantasi dengan sel punca hematopoietik alogenik telah terbukti meningkatkan kondisi klinis pada pasien LLA dengan risiko tinggi dan/atau persisten. Namun, terapi tersebut masih kontroversial pada bayi dengan LLA, hanya terbukti menguntungkan pada beberapa kelompok risiko tinggi. Berdasarkan data, terapi transplantasi SPH dapat dipertimbangkan pada pasien dengan remisi pertama, terutama pasien dengan karakteristik molekuler dan sitogenetik risiko tinggi, serta pasien dengan *minimal residual disease* (MRD) persisten di akhir fase induksi. LLA pada anak, ~~LLA~~umumnya memiliki prognosis yang baik, dan sebagian besar dapat sembuh dan menjadi penyintas jangka panjang. Namun, ada sebagian anak akan memiliki manifestasi klinis yang termasuk dalam stratifikasi kelompok berisiko tinggi, memiliki respons buruk terhadap terapi awal, atau mengalami kekambuhan. Pada kondisi ini, diperlukan terapi yang lebih intensif, termasuk transplantasi sel punca hematopoietik alogenik (HSCT).

Kemajuan terbaru dalam stratifikasi risiko, peningkatan deteksi dan penggabungan hasil MRD, serta intensifikasi pengobatan di awal telah mengubah indikasi HSCT dari waktu ke waktu. Untuk anak-anak dalam remisi lengkap pertama kali, HSCT umumnya diperuntukkan bagi mereka yang memiliki risiko kambuh yang tinggi. Ini termasuk pasien dengan tampilan sitogenetika yang kurang baik dan juga memiliki respons yang buruk terhadap kemoterapi induksi dan konsolidasi, biasanya tercermin dari hasil aspirasi sumsum tulang pasca prednison atau dengan MRD yang terdeteksi pada titik waktu yang telah ditentukan sebelumnya. Pada kasus relaps, anak-anak dengan kekambuhan LLA-B pertama kali dikelompokkan lebih lanjut untuk HSCT tergantung pada waktu dan lokasi kekambuhan,

sementara semua pasien dengan LLA-T umumnya dikonsolidasikan dengan HSCT. Alternatif untuk HSCT juga telah muncul selama dekade terakhir termasuk imunoterapi dan terapi sel T reseptor antigen chimeric (CAR) (Lihat di Sub Bab Terapi Target dan Imunoterapi). Agen baru ini dapat menghindari toksisitas saat mencoba mencapai remisi MRD-negatif dalam kasus yang paling sulit disembuhkan dan berfungsi sebagai jembatan ke HSCT.

Dalam beberapa situasi, terapi yang muncul ini memang dapat menyembuhkan beberapa anak dengan penyakit yang kambuh atau resisten, sehingga meniadakan kebutuhan akan HSCT. Radioterapi mempunyai peranan dalam HSCT yaitu dengan pemberian *Total Body Irradiation* (TBI) yang diberikan sebagai bagian dari persiapan HSCT. *Total Body Irradiation* mempunyai peranan sebagai sitotoksik, yaitu mematikan sel-sel leukemik yang tersisa, dan sebagai imunosupresan, yaitu mematikan *existing marrow* dari pasien untuk memberi ruang pada proses transplantasi, kemudian TBI berperan dalam menurunkan sistem kekebalan tubuh pasien sehingga mencegah reaksi penolakan terhadap sumsum baru dari donor pada saat proses transplantasi berlangsung. TBI diberikan dengan dosis total 12 Gy, diberikan dalam 6 fraksi (6 x 2 Gy) dalam waktu 3 hari (2 fraksi per hari), dengan jarak waktu antar fraksi minimal 6 jam.

Selain melakukan *Total Body Irradiation*, radioterapi juga berperan dalam pemberian radiasi untuk kantung darah transfusi, yaitu kantung darah yang diberikan untuk prosedur transfusi darah pada pasien transplantasi. Pemberian radiasi pada kantung darah bertujuan untuk menginaktivasi komponen limfosit T dari darah pendonor sehingga dapat mencegah terjadinya *transfusion-associated graft-versus-host disease* (TA-GvHD) yang bisa timbul akibat limfosit darah pendonor yang masuk pada sirkulasi darah pasien penerima transfusi dan timbul reaksi penolakan pada tubuh pasien penerima transfusi. Mekanisme radiasi yang diberikan pada kantung darah dapat diberikan melalui alat radiasi khusus *blood irradiator* dengan sumber radiasi Cesium-137, atau sebagai alternatif dapat

menggunakan alat *linear accelerator* radioterapi dengan teknik radiasi khusus yang akan diperhitungkan. Dosis yang diberikan pada kantung darah transfusi adalah 25 Gy.

6) Tatalaksana Suportif

Pelayanan suportif yang efektif dan tepat waktu berperan penting dalam keberhasilan terapi LLA. Intensitas terapi LLA sebaiknya disesuaikan dengan terapi suportif yang tersedia. Adaptasi dari kemoterapi dengan intensitas tinggi dari negara maju tidak dapat dilakukan tanpa adanya peningkatan pelayanan suportif. Apabila intensitas terapi melebihi batas pelayanan suportif yang tersedia akan menyebabkan tingginya angka kematian setelah fase induksi dan buruknya tingkat ketidakpatuhan pada terapi. Saat ini tingkat kematian fase induksi pada negara dengan fasilitas terbatas sebanyak 30%, dengan penyebab utama kematian akibat infeksi dan perdarahan.

Bagi anak dengan kanker, layanan paliatif hendaknya dimulai sejak awal karena terbukti dapat meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi gejala yang membebani secara fisik, psikis, sosial dan spiritual. Hendaknya layanan paliatif dilaksanakan dalam tim multidisiplin, dengan tujuan membantu keluarga untuk lebih mengerti kondisi medis pasien yang kompleks, membantu keluarga dalam pengambilan keputusan, dan mengurangi risiko terpaparnya pasien kepada tindakan medis yang tidak bermanfaat.

a) Akses Vena Sentral

Anak dengan kanker membutuhkan akses vena sentral jangka panjang untuk memberikan agen kemoterapi, transfusi darah dan produk darah, maupun untuk pemeriksaan laboratorium. Terdapat beberapa pilihan alat seperti *tunneled catheter* dan *chemoport* yang dapat digunakan untuk jangka panjang. Kebijakan pemilihan alat dibuat oleh masing-masing dokter yang merawat dan ketersediaan alat. Akses vena subkutan lebih disarankan dibandingkan kateter eksternal terutama untuk anak yang membutuhkan terapi jangka panjang karena angka infeksi yang lebih rendah dan tingkat kenyamanan yang lebih tinggi.

b) Kontrol Infeksi

Pasien dalam kemoterapi sebaiknya dirawat pada bangsal khusus jauh dari pasien dengan penyakit infeksi. Fasilitas cuci tangan yang mudah diakses perlu ditempatkan pada setiap bangsal, poliklinik, atau dapat disediakan cairan desinfektan tangan di setiap tempat tidur. Untuk menghemat biaya, dapat membuat sendiri cairan desinfektan tangan dengan mengikuti formula yang dikeluarkan oleh WHO. Demam neutropenia merupakan kegawatan onkologi, sehingga akan dibahas pada bagian kegawatdaruratan. Protokol demam neutropenia perlu diterapkan berdasarkan sensitivitas lokal dan terapi tidak boleh ditunda.

Untuk mencegah pneumonia *Pneumocystis jiroveci* dibutuhkan kombinasi obat trimetoprim dan sulfametoksazol (kotrimoksazol). Dosis standar profilaksis kotrimoksazol untuk anak dapat diberikan sesuai luas permukaan tubuh, seperti pola berikut:

Tabel 21. Dosis kotrimoksazol

Luas permukaan tubuh (m ²)	Dosis kotrimoksazol (mg tiap 12 jam)
0,5-0,75	240
0,76-1,0	360
1,0-1,5	480
>1,5	480-960

Dianjurkan untuk memberikan kotrimoksazol profilaksis dan MTX oral pada hari yang berbeda apabila keduanya terjadwal di minggu yang sama. Kotrimoksazol sebaiknya ditunda pada saat terjadwal pemberian terapi HDMTX.

Profilaksis infeksi virus herpes (HSV) atau profilaksis reaktivasi virus varicella zoster (VZV) juga profilaksis antijamur tidak rutin direkomendasikan. Asiklovir intravena diberikan apabila pasien LLA mengalami infeksi aktif HSV atau VZV. Antijamur diberikan apabila pasien berisiko mengalami penyakit jamur invasif sesuai ketentuan yang

ada. Golongan azol sebaiknya dihindari saat pemberian VCR.

Malnutrisi pada anak-anak di negara Asia masih banyak terjadi. Menurut Unicef, 17% dari anak di bawah 5 tahun di Asia Timur atau Asia Pasifik dan 46% di Asia Tenggara merupakan anak dengan berat badan kurang. Malnutrisi dapat berkembang dalam hitungan hari setelah terapi antikanker diberikan pada anak dan menyebabkan penurunan imunitas, penurunan toleransi kemoterapi, peningkatan angka infeksi, dan menurunkan kesintasan secara umum. Perlu ditekankan juga, bahwa anak dengan LLA yang mendapatkan kemoterapi lebih mudah untuk terkena infeksi parasit di saluran pencernaan.

c) Kontrol Nyeri

Kontrol nyeri pada pasien LLA mengikuti panduan dari WHO yang merekomendasikan pendekatan 2 langkah yang efektif pada 90% pasien. Nyeri yang ringan dapat diatasi dengan parasetamol oral sementara analgesik non steroid sebaiknya dihindari karena pasien dengan leukemia sering trombositopenia. Pendekatan non farmakologis seperti distraksi dan pernafasan terkontrol digunakan bersamaan dengan pendekatan farmakologis. Untuk nyeri tingkat sedang hingga berat, opioid dapat diberikan. Morfin merupakan opioid lini pertama. Namun miskonsepsi tentang adiksi dan keterbatasan administratif dapat membatasi ketersediaan morfin pada beberapa negara di Asia sehingga diperlukan pertimbangan dari dokter. Kodein tidak terlalu efektif sebagai analgetik pada anak karena harus dimetabolisme terlebih dahulu menjadi morfin. Kodein perlu diubah oleh sitokrom P450 2D6 menjadi morfin yang aktif di dalam tubuh, seseorang dengan kemampuan metabolisme buruk akan sulit untuk merubah kodein, sedangkan seseorang dengan kemampuan metabolisme cepat akan berisiko terkena toksisitas dengan dosis kodein normal. Pedoman tata laksana nyeri pada anak menurut WHO dapat digunakan agar morfin menjadi prioritas untuk pasien dengan kanker.

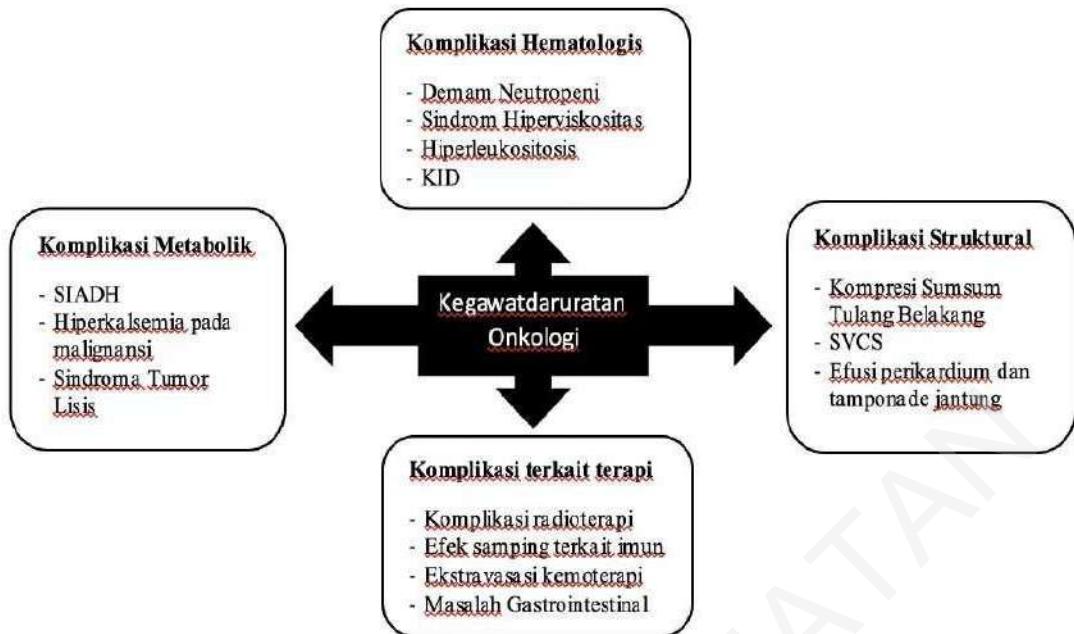
Pengobatan nyeri dapat juga diberikan radiasi paliatif di daerah nyeri pada tulang yang telah terinfiltasi leukemia. Area radiasi yang diberikan disesuaikan dengan lokasi tulang yang telah terinfiltasi leukemia.

d) Antiemetik

Obat golongan antagonis 5-hydroxytryptamine merupakan golongan obat yang memiliki efektivitas tinggi untuk mencegah mual dan muntah pada anak selama terapi LLA. Terapi ini memakan biaya kedua tertinggi dalam pelayanan suportif setelah antibiotik parenteral namun tetap disarankan untuk penyediaan obat ondansetron generik oleh pemerintah karena *cost-effective* dan dapat membantu toleransi dari terapi LLA. Secara umum, agen kemoterapi yang diberikan pada pasien LLA tidak termasuk golongan emetogenik yang kuat. Sebagai alternatif, dapat diberikan antiemetik non-sentron seperti metoklopramid intravena dikombinasikan dengan difenhidramin intravena untuk mengurangi risiko krisis okulogirik. Kombinasi ini dapat diberikan pada negara dengan fasilitas dan biaya yang terbatas. Lorazepam dan klorpromazin juga dapat membantu pada beberapa pasien. Pasien dengan metabolisme CYP2D6 tinggi yang tidak memiliki respon terhadap terapi ondansetron, dapat diberikan granisetron sebagai pengganti.

7) Tatalaksana Kegawatdaruratan Onkologi

Kondisi kegawatdaruratan onkologi pada anak dapat mengenai berbagai sistem organ tubuh anak. Kondisi ini pada anak secara umum dapat dikelompokkan menjadi 4 kategori besar, yaitu gangguan metabolismik, gangguan hematologi, gangguan struktural, dan gangguan yang terjadi akibat pemberian terapi.



Gambar 8. Klasifikasi kegawatdaruratan onkologi

Pemeriksaan dilanjutkan dengan survei sekunder yang terdiri dari anamnesis, pemeriksaan fisik menyeluruh, serta pemeriksaan laboratorium. Tata laksana definitif secara umum pada pasien dengan kegawatdaruratan onkologi terlepas dari apapun diagnosisnya adalah pemberian oksigenasi dan pemberian cairan. Tata laksana lainnya disesuaikan dengan diagnosis pasien. Kegawatdaruratan onkologi yang paling sering ditemukan pada leukemia akut, antara lain:

a) Hiperleukositosis

Hiperleukositosis merupakan kondisi tingginya jumlah leukosit yang beredar didalam pembuluh darah. Hiperleukositosis mengacu pada kondisi dimana kadar total sel darah putih dalam tubuh mencapai lebih dari $100 \times 10^9/L$ ($100,000/ml$). Kondisi leukostasis (hiperleukositosis simptomatik) merupakan kondisi kegawatdaruratan onkologi yang terjadi akibat berhentinya/terhambatnya aliran darah yang sering terjadi pada penderita Leukemia Akut. Hiperleukositosis didapatkan pada 10-30% dengan LLA. Hiperleukositosis sering terjadi pada LLA bayi (53%) dan kromosom Philadelphia (37,5%). Keadaan hiperleukositosis ini dapat menyebabkan leukostasis dan sindrom tumor lisis.

Leukostasis ditandai dengan meningkatnya jumlah blas secara ekstrim pada hitung jenis sel disertai dengan gejala gangguan aliran darah. Kondisi leukostasis dapat mengenai berbagai organ vital di dalam tubuh. Namun ginjal, sistem saraf pusat dan paru-paru menjadi lokasi yang paling sering terkena. Terapi dan penanganan dibutuhkan secara cepat. Bila tidak ditangani, tingkat mortalitas dalam satu minggu mencapai 20-40%.

Tabel 22. Manifestasi klinis hiperleukositosis dan leukostasis

Sistem organ	Manifestasi klinis
Sistem saraf pusat	Penurunan kesadaran Nyeri kepala Vertigo Kejang Delirium Defisit neurologis Perdarahan intrakranial Perdarahan atau infiltrat leukemik pada CT-scan
Pulmonal	Takipnea Dyspnea Hipoksia Crackles Gagal nafas Infiltrat pada rontgen thoraks
Ginjal dan saluran kemih	Oliguria Anuria Priapismus Trombosis vena ginjal Gagal ginjal
Optalmologis	Pandangan rabun Papiledema Gangguan lapang pandang Perdarahan retina Trombosis vena retina

Sistem organ	Manifestasi klinis
Kardiovaskular	Nyeri dada Iskemia/infark miokardium
Vaskular	Koagulasi intravaskular diseminata (KID)

Tujuan tata laksana hiperleukositosis adalah untuk hemodilusi, menurunkan viskositas, dan mencegah terjadinya leukostasis. Tatalaksana hiperleukositosis, antara lain:

- (1) Pemberian hidrasi dengan cairan intravena secara terus-menerus dengan cairan tanpa kandungan kalium dan kalsium (N/2 atau N/4, 5% Dekstrosa) sebanyak 2-4 kali dari kebutuhan cairan normal, maksimal 4000-5000 ml/hari. Kecepatan cairan tergantung dari hemoglobin (Hb). Jika Hb 7-8 g/dL atau lebih, cairan yang lebih banyak dapat diberikan, sambil dilakukan pemantauan tanda-tanda kelebihan cairan dan diuresis. Jika Hb rendah ≤ 6 g/dL jumlah cairan yang diberikan disesuaikan dengan pemberian transfusi darah yang diberikan, karena volume yang banyak dapat menyebabkan gagal jantung kongestif.
- (2) Pemberian allopurinol untuk pencegahan sindrom tumor lisis
- (3) Rasburikase
- (4) Koreksi kelainan elektrolit yang terjadi.
- (5) Diuretik dapat diberikan jika terjadi target diuresis tidak tercapai.

*Catatan: Transfusi trombosit diperlukan bila didapatkan nilai trombosit $< 20.000/\text{mm}^3$. Transfusi trombosit tidak meningkatkan viskositas darah secara signifikan. Transfusi *Packed Red Cell* (PRC) tidak diindikasikan pada anak dengan hemodinamik stabil, karena akan meningkatkan viskositas darah.

b) Sindrom Tumor Lisis (TLS)

Sindrom Tumor Lisis/*Tumor Lysis Syndrome* (TLS) merupakan kondisi lepasnya konten intraselular sel tumor akibat pecahnya sel tumor secara spontan maupun akibat pemberian terapi. Kelainan ini dapat dijumpai setelah pasien yang menjalani kemoterapi, terapi radiasi, steroid, maupun imunomodulator. Kondisi ini banyak dijumpai pada keganasan hematologi seperti leukemia akut atau limfoma. Ketika sel kanker mengalami lisis, konten intraselular seperti kalium, fosfat, dan asam nukleat akan keluar ke sistem sirkulasi tubuh dan menyebabkan hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan hiperurisemia. Komplikasi berat yang dapat ditimbulkan diantaranya gagal ginjal dan gagal jantung. Sindrom Tumor Lisis diperkirakan menyebabkan 29-79% kematian pada pasien kanker.

Sindrom Tumor Lisis dapat menyebabkan berbagai gejala. Hiperkalemia menyebabkan gejala kelemahan otot, kram, parestesia, penurunan nafsu makan, dan lemah badan. Pada pemeriksaan EKG, dapat ditemukan berbagai kelainan seperti gelombang T yang tinggi, interval PR dan QRS yang memanjang, serta kelainan morfologi gelombang sinus. Pada kondisi berat, hiperkalemia dapat menyebabkan aritmia seperti *complete heart block*, *ventricular tachycardia*, *ventricular fibrillation*, hingga henti jantung. Hiperfosfatemia (>6.5 mg/dl) dapat menyebabkan gejala mual, muntah, diare, letargi, kejang, dan kristalisasi di berbagai jaringan termasuk ginjal dan menyebabkan gagal ginjal akut. Kondisi ini dapat pula menyebabkan hipokalsemia (<7 mg/dl) sekunder dan kombinasi keduanya dapat menimbulkan gangguan irama jantung. Hiperurisemia dapat pula berkontribusi terhadap timbulnya gagal ginjal akut pada pasien.

Diagnosis TLS dapat ditegakkan berdasarkan kriteria klinis maupun laboratorium seperti tercantum dalam Tabel 23 yang dikenal dengan Definisi *Cairo-Bishop* untuk TLS. Sindrom Tumor Lisis biasanya muncul dalam 7 hari pertama setelah kemoterapi dan pasien dengan riwayat gangguan ginjal berisiko lebih tinggi mengalaminya. Secara umum, tata laksana pada

pasien yang mengalami TLS terdiri dari terapi suportif berupa hidrasi agresif, menjaga produksi urin tetap normal, pemberian profilaksis asam urat, restriksi asupan kalium dan fosfor, serta suplementasi kalsium. Pada kondisi gangguan ginjal yang berat, tindakan terapi pengganti ginjal/hemodialisis dapat dilakukan.

Tabel 23. Kriteria Cairo-Bishop untuk diagnosis sindrom tumor lisis

Kriteria Laboratorium	Kriteria Klinis
Sebanyak 2 atau lebih abnormalitas laboratorium dalam 3-7 hari pasca inisiasi kemoterapi <ul style="list-style-type: none">• Asam urat >8 mg/dl• Kalium >6 mEq/L• Fosfat >6.5 mg/dl• Kalsium <7 mg/dl atau perubahan 25% dari kadar biasanya atau kadar kalsium terionisasi <4.5 mg/dl	1. Kriteria laboratorium 2. Satu atau lebih kriteria dibawah: <ul style="list-style-type: none">• Serum kreatinin >1.5 kali batas normal• Aritmia atau henti jantung• Kejang• Instabilitas neuromuscular

c) Demam Neutropenia

Demam neutropenia adalah kondisi demam disertai angka neutrofil absolut yang rendah. Kegawatan onkologi ini merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien yang mendapat kemoterapi atau radiasi. Dengan demikian morbiditas dan mortalitas anak dengan kanker menjadi tinggi. Hingga saat ini, kriteria dari demam neutropenia masih berbeda-beda. *Infectious Disease Society of America* (IDSA) mendefinisikan secara spesifik kondisi demam dan neutropenia. Neutropenia didefinisikan sebagai penurunan ANC <500 sel/ μ l atau diprediksi menurun dalam kurun waktu 48 jam. Kondisi demam didefinisikan dengan pengukuran suhu oral tunggal >38.3 °C atau >38 °C yang menetap selama 1 jam.

Berdasarkan European Society of Medical Oncology (ESMO), demam didefinisikan dengan suhu oral $>38.5^{\circ}\text{C}$ tunggal atau dua kali pengukuran suhu $>38^{\circ}\text{C}$ dalam 2 jam. *The United Kingdom (UK) National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) mendefinisikan demam neutropenia dengan adanya demam $>38^{\circ}\text{C}$ pada pasien dengan ANC $<500 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Pada pasien anak yang mengalami demam neutropenia yang tidak ditangani dengan baik memiliki angka mortalitas yang bervariasi dengan rentang antara 2-21%.

Sebagian besar pasien dengan demam neutropenia disebabkan oleh bakteri gram negatif. Namun beberapa dekade terakhir menunjukkan adanya pergeseran agen kausatif menjadi bakteri gram positif. Selain itu, dapat ditemukan juga beberapa jenis bakteri resisten antibiotik seperti bakteri Gram negatif penghasil beta-laktamase (ESBL), *Enterococcus* resisten vankomisin (VRE) dan *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA). Infeksi oleh jamur jarang didiagnosis pada pasien dengan demam neutropenia. Namun pada pasien dengan demam neutropenia dalam waktu yang lama, infeksi jamur perlu dipertimbangkan. Beberapa jamur yang ditemukan pada pasien diantaranya *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, dan *Aspergillus*.

Pasien dengan demam neutropenia diklasifikasikan menjadi risiko rendah dan risiko tinggi. Klasifikasi ini dibagi berdasarkan durasi neutropenia (>10 hari), derajat neutropenia ($<100 \text{ sel}/\mu\text{l}$), jenis kanker (LLA, tumor padat, limfoma, leukemia mieloblastik akut), tahap perkembangan penyakit (remisi, progresif, rekuren), keterlibatan sumsum tulang (kemoterapi konvensional, transplantasi SPH), serta penyakit penyerta lainnya (gangguan saluran napas, gangguan neurologis, hipotensi, hipoksia).

Pendekatan diagnosis pada anak dengan demam neutropenia dimulai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang meliputi tanda dan gejala infeksi terutama di bagian kulit, perioral, dan perirektum. Lokasi infeksi yang paling sering terjadi adalah saluran cerna, kulit, serta saluran napas. Tanda dan gejala inflamasi selain demam seringkali tidak dijumpai

pada 50% pasien dengan neutropenia. Demam merupakan gejala yang khas. Selain itu, pada sebagian pasien dapat pula ditemukan mengalami hipotermia, hipotensi, atau delirium.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan diantaranya adalah pemeriksaan darah rutin, CRP, prokalsitonin, urin rutin, hingga kultur darah baik dari darah perifer maupun sentral. Kultur urin juga direkomendasikan pada anak dengan kecurigaan demam neutropenia. Pada anak dengan diare, pemeriksaan feses rutin dapat membantu mencari fokus infeksi pada pasien. Kultur feses untuk bakteri anaerob maupun jamur dapat dilakukan. Pemeriksaan cairan serebrospinal dilakukan pada pasien yang dicurigai mengalami infeksi susunan saraf pusat. Pemeriksaan penunjang lain disesuaikan untuk investigasi fokus infeksi, termasuk penyakit-penyakit endemis.

Pemeriksaan berupa pencitraan tidak rutin dilakukan, kecuali pada anak dengan kecurigaan gangguan napas dan pasien yang mengalami demam neutropenia memanjang terutama pada pasien dengan risiko tinggi.

Pada pasien yang dicurigai mengalami neutropenia disertai demam maupun gangguan kesadaran, maka pemberian terapi antibiotik secara empiris harus dimulai. Terapi dapat dimulai dengan monoterapi. Terapi kombinasi diberikan pada pasien dengan kondisi klinis yang tidak stabil atau memiliki kecurigaan infeksi akibat patogen yang resisten. Pada pasien dengan risiko tinggi, terapi antibiotik harus segera diberikan (<24 jam) setelah terdiagnosa demam neutropenia.

Terapi antibiotik monoterapi yang direkomendasikan bagi pasien diantaranya golongan penisilin antipseudomonas (piperasilin/tazobaktam dan tikarsillin/asam klavulanat), sefalosporin antipseudomonas (sefepim, seftazidim, sefoperazone/sulbaktam), dan karbapenem (meropenem atau imipenem). Secara umum, tidak ada perbedaan respon terapi terhadap ketiga jenis antibiotik yang digunakan. Terapi kombinasi berupa gabungan dua jenis antibiotik dan/atau glikopeptida (vankomisin/teikoplanin) dapat diberikan pada pasien sesuai indikasi. Eskalasi pemberian antibiotik dan

penambahan antifungal dapat diberikan pada pasien yang tidak menunjukkan perbaikan gejala klinis dan parameter laboratorium.

Pada pasien dengan kecurigaan infeksi akibat fungi/jamur, pemberian antifungi direkomendasikan. Beberapa antifungi yang dapat digunakan diantaranya golongan azol (flukonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandin (kaspofungin, mikafungin), dan liposomal amfoterisin B.

8) Penyesuaian Dosis Tata Cara Pemberian Obat

Berikut ini rekomendasi dalam penyuaian dosis tata cara pemberian obat seperti dalam tabel 24

Tabel 24. Rekomendasi Penyesuaian Dosis Tata Cara Pemberian Obat

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
Steroid	Hipertensi	Rekomendasi Penyesuaian Dosis
	Hipertensi maligna	Dosis steroid tidak dikurangi. Berikan pembatasan natrium dan obat anti hipertensi
	Hiperglikemia	
	Pankreatitis	Kurangi dosis 33% (berikan 2/3 dosis disertai pembatasan natrium dan pemberian obat anti hipertensi)
	Psikosis	
	Nekrosis avaskular	Tidak dianjurkan mengurangi dosis, berikan insulin untuk mengontrol kadar glukosa. Tidak dilakukan perubahan dosis Berikan dosis 50%

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		Stop pemberian steroid
Sitarabin	<p>Hiperbilirubinemia</p> <p>Tidak perlu penyesuaian dosis untuk peningkatan enzim transaminase</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin total \leq 3 berikan dosis penuh • Bilirubin total $>$ 3 s.d \leq 5 mg/dl reduksi dosis 25% • Bilirubin total $>$ 5 s.d \leq 7 mg/dl reduksi dosis 50% • Bilirubin total $>$ 7 mg/dl \rightarrow stop
Merkaptopurin (6MP) dan MTX PO	<p>Neutropenia dan trombositopenia</p>	<p>Tidak ada penyesuaian dosis 6MP pada fase konsolidasi maupun reinduksi</p> <p>Pada fase maintanance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kadar ANC $>$ 750 : berikan 6MP dan MTX dosis penuh • Kadar ANC 500-750 atau trombosit 50.000-75.000/uL : berikan 6MP dan MTX 50 % dosis

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		<ul style="list-style-type: none"> • Kadar ANC < 500 atau trombosit <50.000/uL: stop pemberian 6MP dan MTX. Mulai kembali jika ANC > 750 dan trombosit > 75.000/uL dengan dosis penuh sesuai protokol
Merkaptopurin (6MP)	Mukositis	Mukositis grade 2 selama lebih dari 3 hari : reduksi dosis 6MP 30%
		Mukositis grade 3-4 : tunda pemberian 6MP, saat perbaikan mulai kembali 50% dari dosis terakhir, eskalasi hingga 75 - 100% dalam 7-14 hari
	Peningkatan fungsi hati	Pemeriksaan fungsi hati hanya dianjurkan pada klinis ikterik
		Tidak perlu penyesuaian dosis untuk peningkatan enzim transaminase
		Bilirubin total > 3

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		mg/dl → stop 6MP hingga bilirubin total < 1 mg/dl, lalu mulai kembali pemberian dengan dosis setengah dari dosis terakhir. Eskalasi dosis hingga 75 - 100% dalam 7-14 hari selama kadar bilirubin tidak meningkat kembali.
	Disfungsi ventrikel jantung yang ditandai dengan ejeksi fraksi (EF) dari pemeriksaan ekokardiografi <50%	Tunda pemberian doksorubisin
	Mielosupresi	
	Infeksi berat atau mukositis berat (grade 3-4)	Tidak perlu menunda pemberian
	Hiperbilirubinemia	Tunda pemberian doksorubisin, kecuali pada fase induksi obat dapat tetap diberikan, kecuali pada kondisi infeksi berat yang mengancam jiwa <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin total \leq 1 berikan dosis penuh

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin total 1 s.d 3 mg/dl reduksi dosis 50% • Bilirubin total > 3 s.d 5 mg/dl reduksi dosis 75% • Bilirubin total > 5 mg/dl → stop. Berikan doksorubisin bila klinis dan hasil bilirubin mengalami perbaikan. Dan tidak perlu mengganti pemberian doksorubisin yang sudah terlewat.
Asparaginase (E.coli, PEG-asparaginase, atau Erwinia)	Reaksi alergi lokal (radang di tempat suntikan, bengkak	Lanjutkan pemberian PEG-asparaginase jika terjadi alergi ringan. Jika reaksi alergi lokal berulang, gantikan dengan Erwinia-asparaginase
	Reaksi anafilaksis/ sistemik alergi	Hentikan PEG-asparaginase jika pasien mengalami anafilaksis (bronkospasme simtomatik dengan/tanpa urtikaria, indikasi

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		intervensi parenteral; edema/angioedema terkait alergi; hipotensi) atau lebih tinggi.
		Jika pasien mengalami alergi terhadap PEG-asparaginase, gantikan dengan <i>Erwinia</i> -asparaginase dalam 48 jam setelah PEG-asparaginase dihentikan dan sebaiknya gunakan jadwal pemberian hari Senin/Rabu/Jumat.
		Jika mengalami anafilaksis terhadap <i>Erwinia</i> -asparaginase, hentikan terapi asparaginase berikutnya.
Koagulopati Hiperbilirubinemia		Erwinia-asparaginase direkomendasikan hanya untuk reaksi hipersensitivitas terhadap PEG-asparaginase dan bukan untuk pankreatitis, hepatitis, kelainan

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		koagulasi atau toksisitas non hipersensitivitas lainnya
	Hiperglykemia Hiperlipidemia	Jika bergejala, tunda asparaginase hingga gejala hilang lalu lanjutkan dengan dosis terjadwal lainnya.
	Ketoasidosis	Pertimbangkan penggantian faktor (FFP, kriopresipitat, faktor VIIa)
	Pankreatitis (tingkat 3-4)	Dipertimbangkan untuk ditunda pada pasien dengan peningkatan bilirubin karena berhubungan dengan toksisitas hati
	Trombosis	Dosis tidak diubah, obati hiperglikemia sesuai indikasi medis Dosis tidak diubah Tunda asparaginase sampai glukosa darah dapat terkendali dengan insulin
	Kejadian SSP (Perdarahan, trombosis, atau infark)	Hentikan asparaginase jika ada pankreatitis hemoragik atau berat (nyeri perut >72 jam dan peningkatan

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
		<p>amilase ($>2x$ ULN). Pankreatitis ringan: tunda asparaginase hingga gejala mereda dan kadar amilase normal lalu dilanjutkan. Pankreatitis berat adalah kontraindikasi pemberian asparaginase tambahan. Tunda asparaginase sampai teratasi, dan obati dengan terapi antitrombotik yang sesuai, sesuai indikasi. Setelah gejala ilang, pertimbangkan untuk melanjutkan asparaginase, sambil melanjutkan terapi heparin berat molekul rendah (LMWH) atau antitrombotik. Jangan menunda untuk hasil laboratorium abnormal tanpa gejala klinis. Tunda asparaginase. Berikan plasma beku segar (FFP), faktor atau antikoagulan</p>

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
Vinkristin		yang sesuai. Lanjutkan dengan dosis penuh ketika semua gejala teratasi (dan terdapat bukti rekanalisasi trombosis oleh CT/MRI). Pertimbangkan evaluasi untuk kecenderungan bawaan terhadap trombosis
	Hiperbilirubinemia	Bilirubin total \leq 3 berikan dosis penuh, maksimal 2 mg
		Bilirubin total >3 s.d 5 mg/dl reduksi dosis 50%, maksimal dosis 1 mg
		Bilirubin total > 5 s.d 6 mg/dl reduksi dosis 75%, maksimal dosis 0,5 mg
	Konstipasi atau Ileus derajat 3 atau Tifilitis	Bilirubin total > 6 mg/dl \rightarrow stop. Berikan doksorubisin bila klinis dan hasil bilirubin mengalami perbaikan. Dan tidak perlu mengganti pemberian doksorubisin yang sudah terlewat.

Nama / Jenis Obat	Kondisi / Gejala	Keterangan
	Nyeri Rahang	Tunda pemberian vinkristin. Ketika terdapat perbaikan klinis, lanjutkan pemberian obat dengan 50% dari dosis yang dihitung (dosis maksimal: 1 mg) dan tingkatkan ke dosis penuh sesuai toleransi.
	Vocal cord paralysis	Tidak perlu dosis penyesuaian
	Nyeri neuropati berat (derajat 3 atau lebih)	
	Foot Drop, paresis	Tunda pemberian vinkristin. Ketika terdapat perbaikan klinis, lanjutkan pemberian obat dengan 50% dari dosis yang dihitung (dosis maksimal: 1 mg) dan tingkatkan ke dosis penuh sesuai toleransi.

Penentuan derajat neuropati karena terapi vinkristin ditunjukkan dengan *Modified ('Balis') Pediatric Scale of Neuropathies* seperti tertera di tabel 25 di bawah ini.

Tabel 25. *Modified ('Balis') Pediatric Scale of Neuropathies*

Peripheral Motor Neuropathy	
Derajat 1	Kelemahan subjektif, tetapi tidak ada defisit yang terdeteksi pada pemeriksaan neurologis, selain <i>deep tendon reflex</i> yang abnormal
Derajat 2	Kelemahan yang mengubah keterampilan motorik halus (menggantingkan baju, mewarnai, menulis atau menggambar, menggunakan peralatan makan) atau gaya berjalan tanpa menghilangkan kemampuan untuk melakukan tugas-tugas ini
Derajat 3	Tidak dapat melakukan kegiatan motorik halus (menggantingkan baju, mewarnai, menulis atau menggambar, menggunakan peralatan makan) atau tidak dapat bergerak tanpa bantuan
Derajat 4	Paralisis
Peripheral Sensory Neuropathy	
Derajat 1	Parestesia, nyeri, atau mati rasa yang tidak memerlukan pengobatan atau mengganggu fungsi ekstremitas
Derajat 2	Paresthesia, nyeri atau mati rasa yang dikendalikan oleh obat-obatan non-narkotika (tanpa menyebabkan kehilangan fungsi) atau perubahan keterampilan motorik halus (menggantingkan baju, mewarnai, menulis atau menggambar, menggunakan peralatan makan) atau berjalan tanpa menghilangkan kemampuan untuk melakukan tugas-tugas ini

Derajat 3	Parestesia atau nyeri yang dikendalikan oleh narkotika, atau mengganggu fungsi ekstremitas (cara berjalan, keterampilan motorik halus seperti diuraikan di atas), atau kualitas hidup (kurang tidur, kemampuan melakukan aktivitas normal sangat terganggu).
Derajat 4	Kehilangan sensasi total, atau rasa sakit yang tidak dapat dikendalikan oleh narkotika

- a) Metode Pemberian HDMTX/Dosis *Intermediate/Medium*
- MD MTX: Metotrexat dosis sedang $2000 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$, melalui infus dalam 24 jam, selama 15 hari (x4) pada hari ke-8, 22, 36, dan 50.
- (1) Produksi urin yang normal setidaknya pada 4 jam sebelum hingga 72 jam setelah mulai pemberian MTX intravena dengan hidrasi intravena yang adekuat.
 - (2) pH urin >7 setidaknya pada 4 jam sebelum hingga 72 jam setelah mulai pemberian MTX intravena dengan alkalinisasi intravena.
 - (3) Penyeimbangan cairan selama 12 jam. Bila pemasukan $>$ pengeluaran hingga lebih dari $400 \text{ mL/m}^2/12 \text{ jam}$, maka perlu diberikan furosemide $0,5 \text{ mg/kgBB}$ secara intravena (maksimal 20 mg).
 - (4) $1/10$ dari dosis total (200 mg/m^2) diberikan secara IV selama 30 menit sebagai dosis loading.
 - (5) $9/10$ dari dosis total (1800 mg/m^2) diberikan secara IV selama 23,5 jam.
 - (6) Penilaian kadar MTX serum secara rutin tidak perlu dilakukan. Akan tetapi, pengawasan klinis pada pasien bersifat wajib, terutama jika muncul oliguria/anuria, hipertensi, edema, peningkatan berat badan, emesis, kebingungan, penglihatan buram, peningkatan kadar kreatinin serum yang signifikan, dan sebagainya yang dapat menggambarkan eliminasi MTX lambat. Pada

kasus-kasus tersebut, kadar MTX harus dinilai sesuai kebutuhan, misalnya dengan *forced diuresis/alkalinisasi*, monitor keseimbangan cairan yang lebih ketat, tanda vital dan kimia darah, LCV rescue yang adekuat, dan kemungkinan penggunaan carboxypeptidase G2 (CBP G2).

- (7) Sindrom neurotoksisitas akut dapat terjadi dalam 24 jam pertama paparan MTX sistemik pada dosis dan rute pemberian apapun, dengan atau tanpa LP (IT MTX). Laporan kasus neurotoksisitas akut yang diinduksi pemberian MTX terdapat di bagian Protokol M-vide infra.

b) Metotreksat Dosis Tinggi (HDMTX)

Pada pemberian HDMTX, harus sangat diperhatikan leukovorin rescue, dan pemberian hidrasi sebelum, selama dan sesudah pemberian HDMTX (Tabel 26). Antisipasi disfungsi hati: Nilai SGOT harus diambil segera sebelum pemberian HDMTX. Pengambilan sampel darah untuk SGOT tidak boleh diambil segera setelah infus HDMTX karena hasilnya cenderung meningkat secara signifikan.

Tabel 26. Terapi HDMTX dan Nilai SGOT

SGOT	HDMTX
<10x nilai batas tertinggi	Lanjut terapi
10-20x nilai batas tertinggi (NBT)	Lanjut terapi untuk 1 dosis
10 – 20x nilai batas tertinggi pada 2 dosis berturut2	Stop Kotrimoksazol Tunda terapi hingga kadar ALT < 10 X NBT, kemudian lanjutkan dengan dosis penuh. Jangan melewatkkan dosis.
>20x nilai batas tertinggi	Stop Kotrimoksazol Tunda terapi hingga kadar ALT < 10 X NBT, kemudian lanjutkan dengan dosis penuh.

SGOT	HDMTX
	Jangan melewatkana dosis.
>20x nilai batas tertinggi selama > 2 minggu	Evaluasi AST, Bilirubin, alkaline phosphatase, INR, albumin, protein total, dan serologi hepatitis A, B, C, CMV, dan EBV. Pertimbangkan biopsi hati sebelum diberikan terapi tambahan.

(1) Mukositis

Untuk mukositis derajat 3-4, tunda pemberian HDMTX hingga sembuh. Tambahkan leukovorin rescue setelah pemberian HDMTX berikutnya dari tiga menjadi lima dosis setiap 6 jam. Jika pemberian HDMTX selanjutnya tidak mengalami mukositis derajat 3-4, kurangi pemberian leukovorin. Jika mukositis berulang meskipun leukovorin sudah diperpanjang, kurangi dosis HDMTX sebesar 25%, tingkatkan hidrasi hingga $4800\text{mL}/\text{m}^2/24$ jam dan tambah pemberian leukovorin seperti di atas. Jika pada pemberian selanjutnya MTX bisa ditoleransi dengan baik, maka pemberian obat diberikan sesuai standar. Pikirkan infeksi herpes pada kejadian mukositis berulang.

(2) Mielosupresi

Semua kemoterapi harus dihentikan bila ANC $< 750/\mu\text{L}$ atau trombosit $< 75.000/\mu\text{L}$.

(3) Nefrotoksitas

Tunda pemberian jika kreatinin serum $> 1,5 \times$ nilai dasar atau GFR $< 65 \text{ mL/menit}/1,73\text{m}^2$. Jika fungsi ginjal tidak membaik jangan berikan HDMTX. Jangan berikan HDMTX kepada pasien dengan gangguan ginjal berat.

c) Cara Pemberian HDMTX (5 gram) Pedoman Infus HDMTX

- (1) Ketika terapi intratekal dan HDMTX dijadwalkan pada hari yang sama, berikan terapi IT dalam 24 jam infus

MTX (pada hari yang sama dengan bolus MTX).

- (2) Tunda pemberian sulfametoksazole-trimetoprim atau kotrimoksazol, obat anti-inflammatory non-steroid (OAINS), penisilin, omeprazole, dan lansoprazole atau obat-obatan yang mengandung aspirin pada hari pemberian infus dan hingga 72 jam dari mulai pemerian HD MTX hingga kadar $0,4 \mu\text{mol/L}$.
- (3) Pre hidrasi: Selama pemberian dan setelah pemberian: lanjutkan hidrasi IV dan alkalisasi dengan standar $125\text{ml/m}^2/\text{jam}$ untuk mempertahankan pH urin ≥ 7 urin output tiap 4 jam \geq input hingga parameter klirens MTX tercapai, lanjutkan hidrasi bila terdapat klirens MTX terlambat hingga kadar $<0.1 \mu\text{mol/L}$.
- (4) MTX 500 mg/m^2 diberikan dalam 30 menit, dan diikuti segera MTX 4500 mg/m^2 diberikan secara infus kontinu dalam 23.5 (perhatikan untuk LLA Sindrom Down). MTX akan digantung dalam kantung yang berbeda, sementara hidrasi IV tetap dilanjutkan dengan mempertahankan jumlah cairan total $125\text{ml/m}^2/\text{jam}$. Pastikan bahwa infus diselesaikan dalam 24 jam. Pemanjangan hingga 26 jam dapat diterima.
- (5) Rescue Leukovorin 15 mg/m^2 pada jam 42 IV/PO tiap 6 jam, jika pada 42 dan 48 jam MTX $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ dan $\leq 0,4 \mu\text{mol/L}$, berikan leukovorin sebanyak 3 dosis pada 42, 48, dan 54 dari awal pemberian MTX, untuk pasien dengan klirens MTX terlambat, maka sesuaikan dosis leukovorin dan lanjutkan hingga kadar MTX $<0.1 \mu\text{mol}$.
- (6) Capizzi Metotreksat
 - (a) Pencegahan disfungsi hati: Nilai ALT harus segera diperiksa sebelum pemberian HD MTX intravena Pengambilan sampel darah untuk ALT tidak boleh diambil segera setelah MTX diberikan, karena hasilnya cenderung meningkat secara signifikan.

Tabel 27. Terapi MTX IV dan Nilai ALT Capizzi
Metotreksat

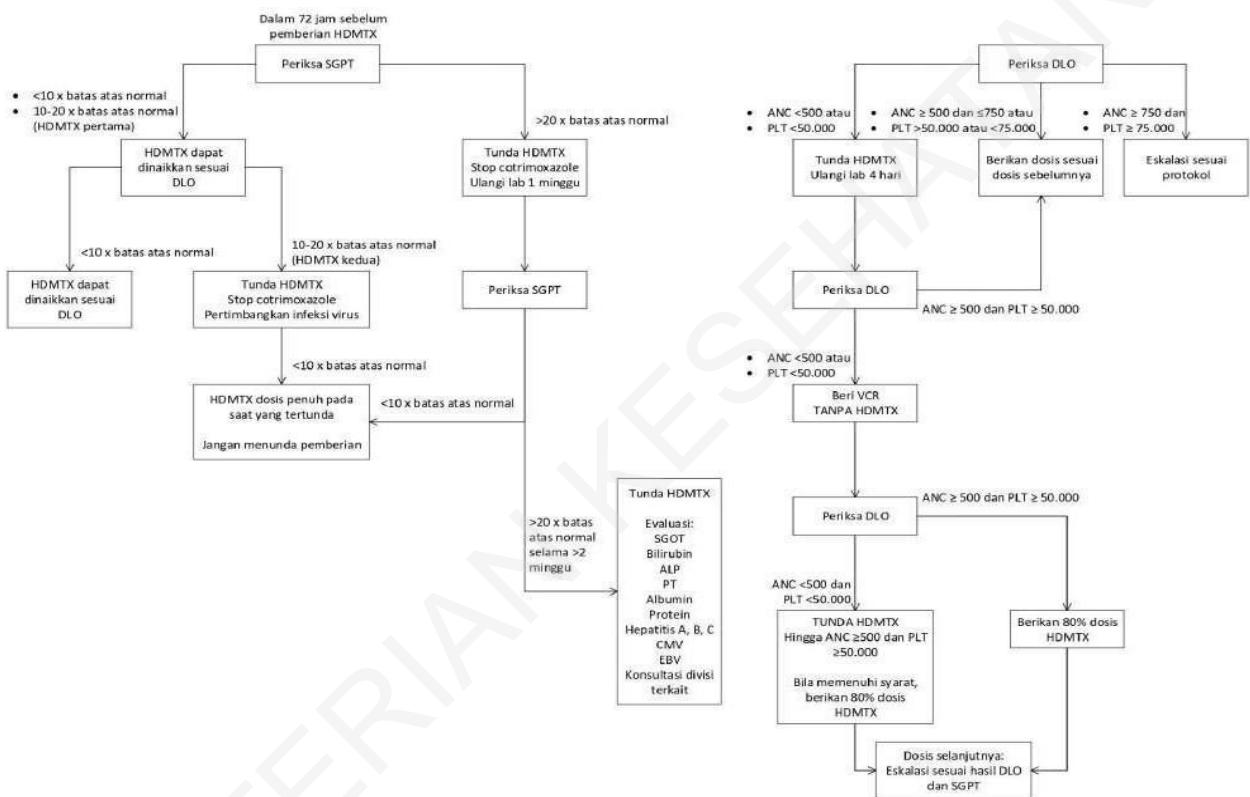
SGOT	HDMTX
<10x nilai batas atas normal	Lanjut terapi
10-20x nilai batas atas normal	Lanjut terapi untuk 1 dosis
10 – 20x nilai batas atas normal pada 2 dosis berturut-turut	<ul style="list-style-type: none"> • Stop (sementara) Kotrimoksazol • Tunda terapi hingga kadar ALT < 10 x nilai batas atas normal, kemudian lanjutkan dengan dosis penuh. • Jangan melewatkkan dosis.
>20x nilai batas atas normal	<ul style="list-style-type: none"> • Stop Kotrimoksazol • Tunda terapi hingga kadar ALT < 10 x nilai batas atas normal, kemudian lanjutkan dengan dosis penuh. • Jangan melewatkkan dosis.
>20x nilai batas atas normal selama > 2 minggu	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluasi SGOT, Bilirubin, alkaline phosphatase, INR, albumin, protein total, dan serologi hepatitis A, B, C, CMV, dan EBV. • Pertimbangkan biopsi hati sebelum diberikan terapi tambahan.

- (b) Nefrotoksisitas: Tunda pemberian jika kreatinin serum $> 1,5 \times$ nilai dasar atau GFR $< 65 \text{ mL/menit}/1,73\text{m}^2$. Jika fungsi ginjal tidak membaik jangan berikan HD MTX. Jangan berikan HD MTX kepada pasien dengan gangguan ginjal berat.
- (c) Mukositis: Untuk mukositis derajat 3-4, tunda pemberian MTX IV sampai sembuh. Dosis MTX pada 80% dari dosis terakhir jika terapi ditunda karena mielosupresi atau mukositis grade 3 atau lebih. Jika mukositis menetap atau berulang, pertimbangkan kultur lesi untuk herpes simpleks
- (d) Mielosupresi:
- Jika ANC $< 500/\mu\text{L}$ ATAU angka trombosit $< 50.000/\mu\text{L}$: tunda semua kemoterapi dan ulangi hitung darah dalam 4 hari.
 - Jika ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ DAN trombosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$, berikan HD MTX dengan dosis yang sama dengan siklus sebelumnya.
 - Bila ANC masih $< 500/\mu\text{L}$ ATAU trombosit $< 50.000/\mu\text{L}$, berikan vinkristin, L-asparaginase (sesuai jadwal) dan metotreksat IT (sesuai jadwal).
 - Ulangi pemeriksaan ANC dalam 7 hari untuk memulai siklus MTX berikutnya jika ANC sudah memadai. Jika setelah 7 hari ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ DAN trombosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$, kurangi dosis HD MTX sebesar 20%. Jangan mengganti dosis MTX yang terlewat. Jika ANC setelah 7 hari masih terlalu rendah, tunda terapi sampai ANC $> 500/\mu\text{L}$ dan trombosit $> 50.000/\mu\text{L}$.
 - Jika ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ tetapi $< 750/\mu\text{L}$ dan/atau trombosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ tetapi $<$

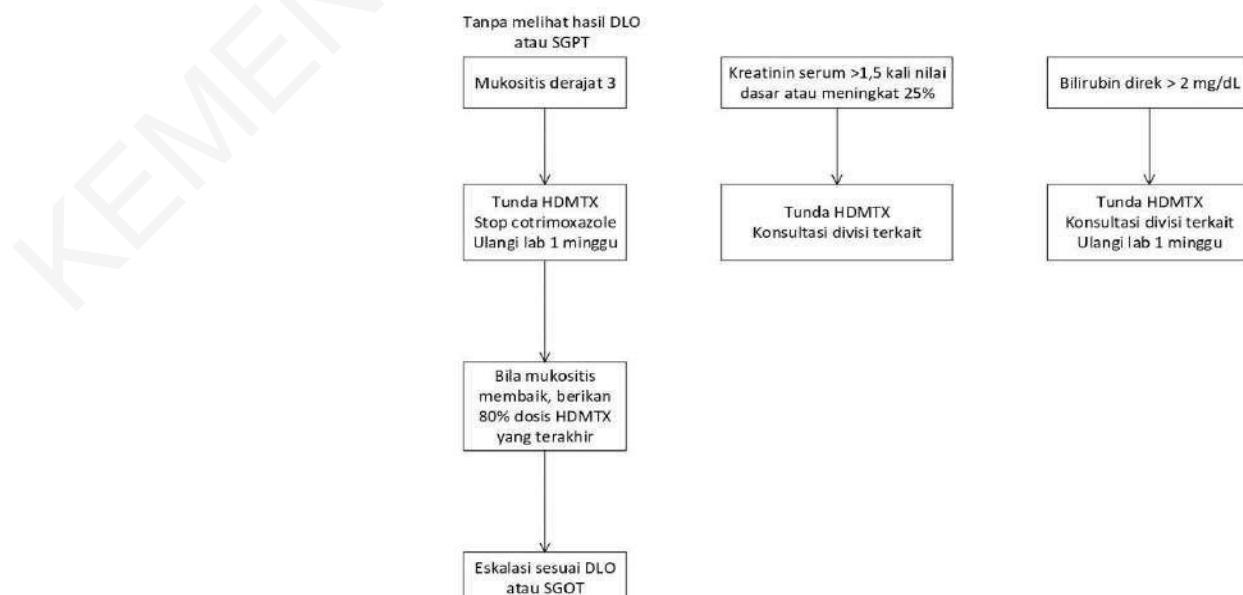
75.000/ μ L: berikan dosis MTX yang sama seperti sebelumnya.

- Jika ANC \geq 750/ μ L dan trombosit \geq 75.000/ μ L naikkan dosis HDMTX sesuai protokol.

Berikut ini algoritma metode Capizzi yang terlihat pada gambar 9 di bawah ini



Gambar 9. Algoritma Capizzi Method



Sumber: *Capizzi Methotrexate Escalation Algorithm*

Di bawah ini contoh protokol memberikan metroreksat dengan metode Capizzi

Week	Down IR Consolidation 2 according to Capizzi											
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Day	78	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
VCR 1.5 mg/m ²	■				■			■				
PEG-Asp 1500/1.000 IU/m ² TDW		■				■						
IV MtX mg/m ²	■			■			■		■			■
IT according to CAS/age	■						■					

Gambar 10. Contoh protokol yang memberikan metotreksat dengan metode Capizzi

Dalam pendekatan backbone BFM, pasien dengan T-cell LLA merupakan satu-satunya kelompok non-risiko tinggi (non-HR) yang masih direkomendasikan menerima metotreksat dosis tinggi (5 g/m^2) pada anak tanpa sindrom Down. Namun, mengingat perbedaan karakteristik biologis antara B-cell dan T-cell LLA, terdapat kekhawatiran bahwa metotreksat dosis sedang (2 g/m^2) mungkin tidak cukup efektif untuk mengendalikan T-cell LLA.

Sebagai alternatif, hasil studi COG ALLA0434 menunjukkan bahwa pendekatan Capizzi I—yaitu pemberian metotreksat dengan eskalasi bertahap—lebih superior dibandingkan metotreksat dosis tinggi dalam pengobatan T-cell LLA. Berdasarkan temuan ini, pedoman ARIA merekomendasikan penggunaan Capizzi I bagi pasien anak dengan sindrom Down dan T-cell LLA yang dirawat dengan backbone BFM.

Sementara itu, dalam backbone COG, Capizzi I telah menjadi standar terapi untuk semua pasien anak dengan T-cell LLA, sehingga tidak diperlukan modifikasi khusus untuk pasien dengan sindrom Down dalam protokol tersebut.

- d) Pengukuran Kadar MTX dan Pemantauan Kadar Kreatinin
 - (1) Pedoman umum:
 - (a) MTX yang melebihi kadar yang diharapkan, modifikasi dosis *rescue* leukovorin, seperti tabel di bawah, dan naikkan hidrasi menjadi 200 ml/m²/jam, monitor kadar pH urin untuk

memastikan $\text{pH} \geq 7$, dan monitor output urin untuk memasukan volume diuresis $\geq 80\%$ input, yang diukur tiap 4 jam, bila kadar urin tidak memenuhi target, pertimbangkan pemberian furosemid.

- (b) Pasien dengan klirens MTX lambat pada siklus sebelumnya, mulai siklus sekarang dengan meningkatkan hidrasi $200 \text{ mL/m}^2/\text{hari}$, jika siklus selanjutnya tidak terdapat keterlambatan klirens, maka dapat digunakan hidrasi standar.
- (c) Jika serum kreatinin meningkat bermakna $>1.5 \times$ diatas nilai awal) pada saat kapan pun, pastikan pH urin, dan volume urin seperti yang disebut diatas. Jika urin output gagal untuk mempertahankan 80% dari input cairan pertimbangkan furosemid, terlepas output urin, dapat dipertimbangkan glukarpidase (carboxypeptidase G).

(2) Pasien LLA non sindrom down (LLA-nonDS):

- (a) Jam ke-24, 42, dan 48: Ambil darah untuk pengukuran kadar MTX dan kreatinin, sebagai catatan jam ke 36 hanya dilakukan bila diperlukan.
- (b) Jika kadar 24 jam $<120 \text{ } \mu\text{mol/L}$, ambil sampel berikutnya pada jam 42 dan merujuk pada Tabel 28.
- (c) Jika kadar 24 jam $\geq 120 \text{ } \mu\text{mol/L}$ dan atau kreatinin >1.5 diatas batas normal, ulangi sesegera mungkin (sito), selama menunggu hasil tingkatkan hidrasi menjadi 200 mL/m^2 dan ulangi kadar MTX pada jam ke-36 dan juga kreatinin.
- (d) Jika kadar jam ke-36 ≤ 3 mikromol, lanjutkan hidrasi hingga pengukuran berikutnya.
- (e) Jika kadar jam ke-36 >3 mikromol, lanjutkan peningkatan hidrasi hingga jam ke-42, pastikan pH urin dan output urin. Pertimbangkan glukarpidase jika kadar $>30 \text{ } \mu\text{mol/L}$ terlepas berapa pun output urin.
- (f) Jika kadar jam ke-42 dan ke-48 ≤ 1 dan $0,4$ mikromol/L berturut-turut, berikan leukovorin dengan dosis $15 \text{ mg/m}^2 \text{ IV/PO}$ pada jam ke-52, 48,

dan 54 dari awal infus, tidak diperlukan dosis tambahan.

(g) Jika kadar jam ke-42 >1 dan 0,4, lihat tabel 28 berikut ini untuk modifikasi leukovorin dan pertimbangkan glukarpidase.

Tabel 28. Pengukuran kadar MTX pasien LLA non Sindrom Down

MTX pada jam ke-36	42 jam	48 jam	Rescue Leukovorin*
Non-DS pasien hanya diperlukan jika kadar 24 jam ≥ 120	1.01-9.0	0.41-4.9	Lanjutkan $15/m^2$ tiap 6 jam hingga kadar MTX $<0.1 \mu\text{mol}/\text{L}$ (ambil tiap 12-24 jam)
	10-19.9	5-9.9	Tingkatkan hingga $15\text{mg}/m^2$ tiap 3 jam hingga kadar $<0.1 \mu\text{mol}$ (ambil darah tiap 6 jam selama 24 jam). Pertimbangkan glukarpidase**
	20-200	10-100	Tingkatkan hingga $100\text{mg}/m^2$ tiap 6 jam hingga kadar $<0.1 \text{ mikromol}$ (ambil darah tiap 6 jam selama 24 jam) Pertimbangkan glukarpidase**

MTX pada jam ke-36	42 jam	48 jam	Rescue Leukovorin*
	>200	>100	Tingkatkan hingga 1.000 mg/m ² tiap 6 jam hingga kadar MTX <0.1 µmol/L (ambil 6 jam) Pertimbangkan glukarpidase**

Keterangan:

*Bila kadar tinggi pada jam ke-36 atau 42, tetapi pasien “catch up” dan kadar turun ke jumlah yang diharapkan ≤ 1 dan/atau ≤ 0.4 µmol/L pada jam ke-42 dan 48 secara berurutan, lanjutkan leukovorin standar dan post hidrasi selama output urin tetap memuaskan

**Glukarpidase: untuk pasien dengan MTX clearance tertunda karena disfungsi renal sekunder, pertimbangkan pemberian glukarpidase (carboxypeptidase G2, Voraxaze)

(3) LLA Sindrom Down (LLA-DS)

- (a) Jam ke-24 (36), 42, 48: Ambil darah untuk pengukuran kadar MTX dan kreatinin, sebagai catatan jam ke-36 hanya dilakukan bila diperlukan.
- (b) Jika kadar 24 jam <60 µmol/L, ambil sampel berikutnya pada jam ke-42 dan merujuk pada Tabel 28.
- (c) Jika kadar 24 jam ≥ 60 µmol/L dan atau kreatinin >1.5 di atas batas normal, ulangi sesegera mungkin (sito), selama menunggu hasil tingkatkan hidrasi menjadi 200 ml/m² dan ulangi kadar MTX pada jam ke-36 dan juga kreatinin.
- (d) Jika kadar jam ke-36 ≤ 2 µmol/L, lanjutkan hidrasi hingga pengukuran berikutnya.
- (e) Jika kadar jam ke-36 >2 µmol/L, lanjutkan peningkatan hidrasi hingga jam ke-42, pastikan pH

urin dan output urin. Pertimbangkan glukarpidase jika kadar $>30 \mu\text{mol/L}$ terlepas berapa pun output urin.

- (f) Jika kadar jam ke-42 dan ke-48 ≤ 1 dan $0,2 \mu\text{mol/L}$ berturut turut, berikan leukovorin dengan dosis $15 \text{ mg/m}^2 \text{ IV/PO}$ pada jam ke-52, 48, dan 54 dari awal infus, tidak diperlukan dosis tambahan.
- (g) Jika kadar jam ke-42 >1 dan $0,2 \mu\text{mol/L}$, lihat Tabel 29 untuk modifikasi leukovorin dan pertimbangkan glukarpidase.

Anak-anak dengan sindrom Down memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap toksisitas metotreksat, seperti mielosupresi berat, mukositis, infeksi, dan neurotoksisitas. Peningkatan toksisitas ini bukan disebabkan oleh perbedaan dalam farmakokinetik eliminasi obat, melainkan diduga terkait dengan perbedaan respons farmakodinamik pada jaringan dan sel target. Akibatnya, pasien dengan sindrom Down umumnya tidak dapat mentoleransi dosis metotreksat yang sama dengan pasien tanpa sindrom tersebut.

Beberapa kelompok studi kooperatif internasional telah melakukan penyesuaian dosis metotreksat untuk pasien dengan sindrom Down. *Children's Oncology Group* (COG) merekomendasikan penggunaan metotreksat dosis sedang sebesar 2 g/m^2 sebagai pengganti dosis tinggi 5 g/m^2 pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) risiko tinggi. Sementara itu, kelompok Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) menyarankan pemberian dosis awal 500 mg/m^2 yang kemudian dapat ditingkatkan bertahap hingga 2 g/m^2 dan 5 g/m^2 sesuai toleransi pasien. Kelompok Malaysia-Singapura (MaSpore) juga menerapkan dosis sedang 2 g/m^2 , yang terbukti dapat ditoleransi dengan baik dalam pengalaman mereka.

Modifikasi dosis ini penting untuk diterapkan dalam rangka menyeimbangkan efektivitas terapi dan

risiko toksisitas, sejalan dengan prinsip individualisasi pengobatan pada anak dengan LLA yang memiliki komorbiditas khusus seperti sindrom Down.

Pasien dengan sindrom Down memiliki risiko lebih tinggi mengalami neurotoksisitas akibat pemberian metotreksat intratekal (IT). Untuk mengurangi risiko tersebut, beberapa kelompok studi kooperatif internasional telah menerapkan strategi *leucovorin rescue* setelah pemberian metotreksat IT. Dalam protokol COG ALLA1731, waktu pemberian leukovorin dimajukan dari 48 dan 60 jam menjadi 24 dan 30 jam pasca pemberian IT metotreksat sebagai bentuk intervensi untuk menekan kemungkinan timbulnya efek neurotoksik.

Pedoman *Adapted Resource and Implementation Application* (ARIA) mengadopsi pendekatan ini dan merekomendasikan agar semua pasien dengan sindrom Down menerima *leucovorin rescue* setelah setiap pemberian metotreksat intratekal. Pengecualian hanya berlaku untuk pemberian metotreksat IT yang dilakukan tepat sebelum infus metotreksat dosis sedang, karena dalam konteks tersebut pemberian leucovorin tambahan dianggap tidak diperlukan.

Tabel 29. Pengukuran kadar MTX pasien LLA dengan Sindrom Down (LLA non-DS)

MTX pada jam ke 36	42 jam	48 jam	Rescue Leukovorin*
Non-DS pasien hanya diperlukan jika kadar 24 jam \geq 60 $\mu\text{mol/L}$	1.01-9.0	0.21-4.9	Lanjutkan 15/ m^2 tiap 6 jam hingga kadar MTX $<0.1 \mu\text{mol/L}$ (ambil tiap 1224 jam)
-	10-19.9	5-9.9	Tingkatkan hingga

MTX pada jam ke 36	42 jam	48 jam	Rescue Leukovorin*
			15 mg/m ² tiap 3 jam hingga kadar <0.1 µmol/L (ambil darah tiap 6 jam selama 24 jam. Pertimbangkan glukarpidase**
-	20-200	10-100	Tingkatkan hingga 100 mg/m ² tiap 6

Keterangan :

*Bila kadar tinggi pada jam ke 36 atau 42, tetapi pasien “catch up” dan kadar turun ke jumlah yang diharapkan ≤ 1 dan/atau ≤ 0.4 µmol/L pada jam ke 42 dan 48 secara berurutan, lanjutkan leukovorin standar dan post hidrasi selama output urin tetap memuaskan.

**Glukarpidase: untuk pasien dengan MTX *clearance* tertunda karena disfungsi renal sekunder, pertimbangkan pemberian glukarpidase (carboxypeptidase G2, Voraxaze).

Berdasarkan hasil studi iBFM 2009 yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan luaran antara penggunaan metotreksat dosis tinggi (5 g/m²) dan dosis sedang (2 g/m²) pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) sel-B dengan risiko standar (SR) dan risiko sedang (IR), disarankan untuk menggunakan metotreksat dosis sedang 2 g/m² bagi seluruh pasien dalam kelompok SR dan IR, tanpa memandang status sindrom Down, apabila menggunakan *backbone* protokol BFM.

Untuk pasien LLA risiko tinggi (HR) berdasarkan protokol COG, metotreksat dosis tinggi (5 g/m²) direkomendasikan untuk digantikan dengan dosis sedang (2 g/m²) khusus pada pasien dengan sindrom Down, mengikuti pedoman dari ARIA (Adapted

Resource Implementation Approach). Dengan demikian, tidak diperlukan penyesuaian khusus dosis metotreksat pada pasien dengan sindrom Down yang termasuk dalam kelompok SR atau IR bila menggunakan pendekatan BFM. Adapun rekomendasi terkait penggantian metotreksat dosis tinggi untuk pasien LLA sel-T dan LLA sel-B risiko tinggi akan dibahas lebih lanjut pada bagian berikutnya.

Tabel 30. Interaksi obat dan tindak lanjut

Obat-obatan	Potensi Interaksi	Tindak lanjut
Antikejang	Induksi obat yang memetabolisme enzim Menurunkan EFS	Hindari pemberian fenitoin, fenobarbitor, carbamazepin, pertimbangkan pemberian gabapentin atau levatirasetam sebagai alternatif
Antijamur golongan azol Fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ketoconazole	Inhibisi enzim metabolisme	Pertimbangkan alternatif obat,
		Perlu penurunan dosis vinkristin, antrasiklin, steroid
Rifampin	Induksi enzim metabolisme	Jangan digunakan
Antibiotik golongan Makrolid eritromisin, klaritromisin,	Inhibisi metabolisme enzim	Gunakan alternatif obat lain, perlu penurunan dosis vinkristin, antrasiklin, etoposid, steroid.

Obat-obatan	Potensi Interaksi	Tindak lanjut
azitromisin, rotrixomisin, telithromisin		

e) Pentingnya Menghindari *Underdose* pada Pasien

Optimalisasi dosis kemoterapi sangat penting untuk memaksimalkan efek anti-leukemia dan mencegah kekambuhan. Penurunan dosis yang tidak semestinya dapat berdampak negatif terhadap luaran pasien. Apabila terdapat sensitivitas terhadap peningkatan dosis, seperti penurunan hitung darah berulang yang menyebabkan penghentian atau penyesuaian dosis ke bawah, disarankan untuk mempertimbangkan penghentian profilaksis trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) dan menggantinya dengan alternatif lain dalam profilaksis *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP).

Jika terjadi penurunan ANC <500/ μ L dan/atau trombosit <50.000/ μ L secara persisten lebih dari 2–4 minggu setelah penghentian antimetabolit, evaluasi sumsum tulang perlu dipertimbangkan guna menyingkirkan kemungkinan kegagalan sumsum atau kekambuhan. Secara biokimia, antimetabolit harus dihentikan bila bilirubin langsung \geq 2 mg/dL (34 μ mol/L) dan baru dapat dilanjutkan kembali dengan dosis terakhir setelah kadar bilirubin <2 mg/dL. Demikian pula, jika ALT atau AST >20 kali batas atas normal (ULN), maka pengobatan dihentikan dan baru dilanjutkan kembali jika kadar menurun menjadi <5 kali ULN. Penghentian antimetabolit juga dapat dipertimbangkan pada kondisi infeksi berat atau penyakit serius lainnya, meskipun hitung darah pasien masih berada dalam batas aman, dengan kelanjutan terapi setelah kondisi pasien stabil.

Pemantauan secara berkala harus dilakukan dengan pemeriksaan darah lengkap setiap 2–4 minggu, dan frekuensinya dapat ditingkatkan apabila terdapat perubahan dosis atau komorbiditas. Evaluasi ulang bersama keluarga

dianjurkan dua minggu setelah dimulainya fase pemeliharaan untuk meninjau dosis antimetabolit. Pemeriksaan kimia darah (serum kreatinin, AST, ALT, bilirubin total dan langsung) minimal dilakukan setiap 12 minggu, atau lebih sering jika hasil mendekati batas toksisitas.

Koordinasi dan edukasi keluarga sangat krusial dalam memastikan keberhasilan pengobatan. Edukasi kepada keluarga harus dilakukan secara lisan dan tertulis, dengan menyertakan kalender pengobatan harian yang jelas (jumlah tablet/ml) untuk memudahkan pemantauan. Tekankan pentingnya kepatuhan, serta informasikan bahwa dosis yang terlewat tidak boleh diganti dengan peningkatan dosis selanjutnya. Untuk keluarga dengan keterbatasan literasi, dapat diberikan bantuan berupa rekaman instruksi di ponsel, alat bantu visual, atau kotak obat harian yang telah diatur sebelumnya. Terakhir, pastikan adanya jalur komunikasi terbuka agar keluarga dapat berkonsultasi bila menghadapi kesulitan atau kebingungan dalam pemberian obat.

f) Tes Farmakogenomik

Polimorfisme genetik dalam gen yang berhubungan erat dengan metabolisme obat dapat mempengaruhi profil toksisitas obat kemoterapi. Terdapat dua gen yang terlibat dalam metabolisme thiopurine, yaitu thiopurine methyltransferase (TPMT) dan nudix hydrolase 15 (NUDT15). Pemeriksaan genetik untuk alel non fungsional dari TPMT dan NUDT15 dapat dilakukan sebelum inisiasi terapi thiopurine atau apabila terdapat gejala toksisitas obat setelah pemberian thiopurine. Pemeriksaan dilakukan menggunakan metode amplifikasi PCR. Alel non fungsional yang sering ditemukan pada TPMT adalah *2, *3A, *3A, *3C, dan *4. Pada 3 - 14% pasien membawa genotipe TMPT heterozigot dimana terdapat 1 alel fungsional dan 1 alel non fungsional. Sedangkan 0,03% - 0,5% dari pasien memiliki genotipe TPMT homozigot dimana terdapat 2 alel non fungsional. Mielosupresi berat setelah pemberian terapi

thiopurine dengan dosis standar terjadi 100% pada pasien dengan genotipe homozigot dan 30 - 60% pada pasien dengan genotipe heterozigot sehingga penyesuaian dosis perlu diberikan. Insidensi genotipe TPMT heterozigot pada Asia Tenggara lebih rendah yaitu sebanyak 1.2 - 2%. Sebanyak 25% dari Asia dan Amerika membawa alel NUDT15 non fungsional.

6) Manajemen Anestesi untuk Prosedur Invasif pada LLA

Manajemen anestesi sangat penting dalam mendukung pelaksanaan prosedur invasif pada LLA anak, seperti aspirasi dan biopsi sumsum tulang, pungsi lumbal, serta pendampingan radioterapi. Anestesi atau sedasi diperlukan untuk memastikan kenyamanan pasien, meminimalkan trauma psikologis, dan mendukung keberhasilan prosedur. Aspirasi dan biopsi sumsum tulang, terutama yang pertama kali, sebaiknya dilakukan dengan sedasi dalam atau anestesi umum, tanpa memandang usia. Meskipun terdapat anak yang dapat menjalani prosedur tanpa sedasi, pendekatan ini harus bersifat individual dan tetap menggunakan anestesi lokal (1% lidokain buffered). Pungsi lumbal, yang sering dilakukan selama fase awal pengobatan, juga memerlukan sedasi dalam atau anestesi umum, terlebih bila dikombinasikan dengan tindakan lain.

Jenis sedasi yang digunakan dibagi ke dalam beberapa kategori. Sedasi minimal (ansiolisis) diberikan untuk mengurangi kecemasan dan dicapai dengan obat seperti diazepam atau lorazepam. Sedasi sedang, yang menggunakan kombinasi midazolam, fentanil, atau ketamin, memberikan efek sedatif dan analgesik yang aman untuk prosedur nyeri dan dapat diberikan di luar ruang operasi selama terdapat *monitoring* yang memadai. Untuk prosedur yang memerlukan imobilisasi penuh atau bersifat sangat nyeri, sedasi dalam atau anestesi umum digunakan, dengan propofol sebagai salah satu obat yang paling sering dipilih karena *onset* cepat dan durasi singkat. Kombinasi propofol dengan fentanil atau ketamin (ketofol) dapat meningkatkan kualitas sedasi dan menurunkan risiko efek samping.

Sebelum pelaksanaan anestesi atau sedasi, diperlukan evaluasi

klinis menyeluruh terhadap kondisi pasien. Pemeriksaan meliputi status hematologi (hemoglobin, leukosit, trombosit), koagulasi, elektrolit, serta adanya komorbid seperti gangguan jantung atau paru. Penilaian risiko anestesi dilakukan melalui pemeriksaan pra-anestesi, termasuk riwayat alergi, kesulitan jalan napas, dan status imunosupresi. Pasien harus menjalani puasa sesuai rekomendasi standar, yaitu minimal enam jam untuk makanan padat, empat jam untuk ASI, dan dua jam untuk cairan jernih, meskipun beberapa konsensus terbaru mengizinkan cairan jernih hingga satu jam sebelum prosedur untuk meningkatkan kenyamanan anak. Jika diperlukan, transfusi darah atau trombosit dapat diberikan sesuai kondisi klinis dan ambang nilai aman, dengan mempertimbangkan keamanan hemodinamik dan risiko perdarahan.

Tindakan sedasi dan anestesi umumnya dilakukan di ruang rawat inap, mengingat kebutuhan *monitoring* dan kemungkinan observasi pasca-tindakan. Namun, apabila tersedia ruang tindakan rawat jalan yang dilengkapi sistem *monitoring* dan tenaga terlatih, serta untuk menghindari keterlambatan tindakan akibat antrean di rawat inap, prosedur dapat dilaksanakan di rawat jalan. Hal ini penting karena penundaan tindakan dapat berdampak negatif terhadap keberhasilan pengobatan anak dengan LLA.

b. Tatalaksana Nonfarmakologis

1) Tatalaksana Nutrisi

Tatalaksana nutrisi pada penyakit leukemia anak menjadi penting dan bertujuan untuk mencegah dan mengendalikan malnutrisi atau defisit nutrisi yang mempengaruhi respon terapi, mendukung kesehatan pasien, kualitas hidup secara keseluruhan dan kesintasan pasien. Kesintasan pasien LLA meningkat dalam 50 tahun terakhir dari 10% menjadi 90%. Namun, terdapat kondisi akibat terapi kanker yang harus diwaspada terutama adanya 35% penyintas yang menderita hipertrigliseridemia, dan 60% mengalami massa tulang rendah.

Khusus untuk pasien LLA yang menjalani terapi *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT), perlu dilakukan asesmen gizi lengkap berupa defisit kalori, riwayat nutrisi, riwayat penyakit, pengukuran antropometri, laboratorium hingga kebutuhan mikronutrien. Pasien LLA dengan terapi stem sel membutuhkan

terapi khusus karena dampak dari HSCT terhadap status gizi berubah drastis terutama pada 4 minggu awal pelaksanaan HSCT. Terapi medik gizi dibutuhkan oleh pasien LLA dengan HSCT jenis autologous maupun alogenik transplan karena 61% pasien LLA yang sedang menjalani HSCT mengalami penurunan berat badan (BB) > 5% pada hari ke-14 transplantasi. Tata laksana nutrisi berperan penting bagi pasien LLA anak.

Tata laksana nutrisi sistematik dilakukan secara:

a) Skrining nutrisi & diagnosis status gizi

Terdapat beberapa alat skrining atau penapisan malnutrisi pada anak, antara lain *Subjective Global Nutritional Assessment* (SGNA), *Pediatric Nutritional Risk Score* (PNRS), *Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics* (STAMP), *Screening Tool for Risk of Impaired Nutritional Status and Growth* (STRONGkids), dan *Pediatric Yorkhill Malnutrition Score* (PYMS). Pemilihan alat skrining disesuaikan kemampuan fasilitas kesehatan.

Status gizi anak dinilai dan ditentukan menggunakan Standar Antropometri Anak. Penilaian status gizi anak dilakukan dengan membandingkan hasil pengukuran berat badan dan panjang/tinggi badan dengan Standar Antropometri Anak. Klasifikasi penilaian status gizi berdasarkan Indeks Antropometri sesuai dengan kategori status gizi pada *WHO Child Growth Standards* untuk anak usia 0-5 tahun dan *The WHO Reference 2007* untuk anak 5-18 tahun. Kriteria status gizi ditegakkan berdasarkan tabel 31 di bawah ini.

Tabel 31. Kategori Dan Ambang Batas Status Gizi Anak

Indeks	Kategori Status Gizi	Ambang Batas (Z-Score)
Berat Badan menurut Umur (BB/U) anak usia 0 - 60 bulan	Berat badan sangat kurang (<i>severely underweight</i>)	<-3 SD
	Berat badan kurang (<i>underweight</i>)	-3 SD sd <-2 SD
	Berat badan normal	-2 SD sd +1 SD
	Risiko berat badan lebih ¹	>+1 SD
Panjang Badan atau Tinggi Badan menurut Umur (PB/U atau TB/U) anak usia 0 - 60 bulan	Sangat pendek (<i>severely stunted</i>)	<-3 SD
	Pendek (<i>stunted</i>)	-3 SD sd <-2 SD
	Normal	-2 SD sd +3 SD
	Tinggi ²	>+3 SD
Berat Badan menurut Panjang Badan atau Tinggi Badan (BB/PB atau BB/TB) anak usia 0 - 60 bulan	Gizi buruk (<i>severely wasted</i>)	<-3 SD
	Gizi kurang (<i>wasted</i>)	-3 SD sd <-2 SD
	Gizi baik	-2 SD sd +1 SD
	Berisiko gizi lebih (<i>possible risk of overweight</i>)	>+1 SD sd +2 SD
	Gizi lebih (<i>overweight</i>)	>+2 SD sd +3 SD
	Obesitas (<i>obese</i>)	>+3 SD
Indeks Massa Tubuh menurut Umur (IMT/U) anak usia 0 - 60 bulan	Gizi buruk (<i>severely wasted</i>) ³	<-3 SD
	Gizi kurang (<i>wasted</i>) ³	-3 SD sd <-2 SD
	Gizi baik	-2 SD sd +1 SD
	Berisiko gizi lebih	>+1 SD sd +2

Indeks	Kategori Status Gizi	Ambang Batas (Z-Score)
Berat Badan menurut Umur (BB/U) anak usia 0 - 60 bulan	Berat badan sangat kurang (<i>severely underweight</i>)	<-3 SD
	Berat badan kurang (<i>underweight</i>)	-3 SD sd <-2 SD
	Berat badan normal	-2 SD sd +1 SD
	Risiko berat badan lebih ¹	>+1 SD
Panjang Badan atau Tinggi Badan menurut Umur (PB/U atau TB/U) anak usia 0 - 60 bulan	Sangat pendek (<i>severely stunted</i>)	<-3 SD
	Pendek (<i>stunted</i>)	-3 SD sd <-2 SD
	Normal	-2 SD sd +3 SD
	Tinggi ²	>+3 SD
	Risiko berat badan lebih ¹ (<i>possible risk of overweight</i>)	SD
	Gizi lebih (<i>overweight</i>)	>+2 SD sd +3 SD
	Obesitas (<i>obese</i>)	>+3 SD
Indeks Massa Tubuh menurut Umur (IMT/U) anak usia 5 - 18 tahun	Gizi kurang (<i>thinness</i>)	-3 SD sd <-2 SD
	Gizi baik	-2 SD sd +1 SD
	Gizi lebih (<i>overweight</i>)	>+1 SD sd +2 SD
	Obesitas (<i>obese</i>)	>+2 SD

*Keterangan:

- Anak yang termasuk pada kategori ini mungkin memiliki masalah pertumbuhan, perlu dikonfirmasi dengan BB/TB atau IMT/U.
- Anak pada kategori ini termasuk sangat tinggi dan biasanya tidak menjadi masalah kecuali kemungkinan

adanya gangguan endokrin seperti tumor yang memproduksi hormon pertumbuhan. Rujuk ke dokter dengan kompetensi di bidang anak jika diduga mengalami gangguan endokrin (misalnya anak yang sangat tinggi menurut umurnya sedangkan tinggi orang tua normal).

- Walaupun interpretasi IMT/U mencantumkan gizi buruk dan gizi kurang, kriteria diagnosis gizi buruk dan gizi kurang menurut pedoman. Tatalaksana Anak Gizi Buruk menggunakan Indeks Berat Badan menurut Panjang Badan atau Tinggi Badan (BB/PB atau BB/TB). Penapisan anak gizi lebih dan obesitas lebih sensitif menggunakan IMT/U. Anak dengan ambang batas $IMT/U >+1SD$ berisiko gizi lebih sehingga perlu ditangani lebih lanjut untuk mencegah terjadinya gizi lebih dan obesitas.

Evaluasi status gizi anak dilakukan secara berkala. Semua pasien sebaiknya menerima konseling diet saat awal memulai pengobatan, terutama pada pengobatan berbasis radioterapi. Bila memungkinkan, pemeriksaan komposisi tubuh terhadap massa lemak dan massa otot juga perlu dilakukan. Intervensi gizi, seperti pemasangan selang makanan (misalnya, selang nasogastrik [NG] atau selang gastrostomi endoskopis perkutaneus [PEG]) maupun dukungan nutrisi parenteral (hanya jika dukungan enteral tidak memungkinkan). Evaluasi fungsional sebelum dan sesudah pengobatan, termasuk status nutrisi, sebaiknya dilakukan dengan menggunakan alat evaluasi subjektif dan objektif. Pengawasan rutin berkelanjutan dilakukan hingga pasien mencapai status nutrisi yang stabil setelah pengobatan.

b) Kebutuhan Nutrisi

Nutrisi umum: Kebutuhan energi diberikan bertahap, berdasarkan berbagai faktor seperti usia, jenis, kelamin, kondisi penyakit kritis dan sebagainya. Nutrisi yang diberikan tidak kurang (*underfeeding*) dan tidak berlebihan (*overfeeding*) yang dapat membahayakan kondisi pasien. Perhitungan kebutuhan

energi, terdiri dari energi basal dan energi total, kebutuhan energi basal dapat dilakukan menggunakan:

- (1) Kalorimetri indirek (jika alat tersedia)
- (2) Rumus Schofield berdasarkan tinggi badan, berat badan, usia, dan jenis kelamin.

Kebutuhan energi total dapat diperhitungkan dengan:

- (1) Kondisi anak sakit berat atau sakit kritis, Kebutuhan energi total = Energi Basal x faktor aktivitas (non ambulatory, sedasi, intubasi 0.8-0.9; tirah baring 1-1.15; ambulatory ringan 1.2-1.3) x faktor stres (kanker 1.2-1.8).
- (2) Pada anak tidak dalam kondisi kritis. Kebutuhan energi bisa menggunakan *Recommended Dietary Allowances* (RDA) atau Angka Kecukupan Gizi (AKG) bayi dan anak berdasarkan umur sesuai tinggi badan (TB) anak.

Tabel 32. Perkiraan RDA/AKG berdasarkan usia sesuai usia tinggi

Usia	Kebutuhan Energi	
0-6 bulan	120 kkal/kg/hari	
6-12 bulan	110 kkal/kg/hari	
1-3 tahun	100 kkal/kg/hari	
4-6 tahun	90 kkal/kg/hari	
7-9 tahun	80 kkal/kg/hari	
	Laki-laki	Perempuan
10-12 tahun	60-70 kkal/kg/hari	50-60 kkal/kg/hari
12-18 tahun	50-60 kkal/kg/hari	40-50 kkal/kg/hari

Pemenuhan energi disesuaikan kondisi klinis dan dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

a) Makronutrien:

- (1) Protein: 12-14% total energi dengan mempertimbangkan kondisi fungsi ginjal dan hati.
- (2) Lemak: usia 0-12 bulan 1,5-2,3g/kg BB/hari, usia 1-3

tahun 1,5-2g/kgBB/hari sisanya mengikuti kebutuhan lemak dewasa sekitar 25%-40% KET, tergantung stadium kanker dan kondisi klinis.

- (3) Karbohidrat: jumlah (persentase) disesuaikan setelah protein dan lemak terpenuhi.

Tabel 33. Rekomendasi nutrisi untuk pasien LLA yang menjalani terapi *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT)

Usia	Energi (kkal/hari)	Protein (g/kg BB/hari)
0-12 bulan	BMR x 1,6-1,8	3,0
1-6 tahun	BMR x 1,6-1,8	2,5
7-10 tahun	BMR x 1,4-1,6	2,4
11-14 tahun	BMR x 1,4-1,6	2
15-18 tahun	BMR x 1,5-1,6	1,8
Obesitas	BMR x 1,3	Sesuai usia

- b) Mikronutrien: suplementasi dapat diberikan sesuai angka kecukupan gizi (AKG) atau kondisi klinis penyerta lainnya, antara lain:
- (1) Vitamin C: tidak signifikan disuplementasi sepanjang terapi
 - (2) Vitamin D: suplementasi penting pada LLA dengan HSCT 400-1000 IU/hari
 - (3) Vitamin E: suplementasi vitamin E menurunkan insiden neuropati dan risiko infeksi
 - (4) Vitamin K: penting diberikan selama terapi kanker
 - (5) Vitamin B12: penting diberikan selama terapi kanker
 - (6) Asam Folat: fluktuasi kebutuhan dipengaruhi oleh penggunaan metotreksat, umumnya kebutuhan suplementasi pada fase awal pengobatan, selanjutnya dapat disesuaikan dengan dosis terapi kanker (metotreksat)
 - (7) Vitamin B6: penting diberikan selama terapi kanker

- (8) Niasin: penting diberikan selama terapi kanker
- (9) Vitamin B Komplek: penting diberikan selama terapi kanker pada pasien *low intake*
- (10) Zinc: dibutuhkan suplementasi pada fase awal pengobatan
- (11) Kalsium: penting diberikan selama terapi kanker
- (12) Cairan :
- (13) 10 kg pertama : 100 mL/kg BB/hari
- (14) 10 kg kedua: 1000 mL + 50 mL/kg BB/hari
- (15) 10 kg ketiga : 1500 mL + 20 mL/kg BB/hari

Pemenuhan nutrisi berdasarkan 4 (empat) komponen tersebut disesuaikan dengan kondisi klinis, toleransi asupan pasien, nilai laboratoris yang mempengaruhi, dan kemampuan daya beli nutrisi pasien (rawat jalan). Modifikasi diet sesuai kondisi tersebut dilakukan melalui pemantauan rutin di RS.

c) Nutrien spesifik

Asam lemak omega-3 merupakan suplementasi asam lemak omega-3 sebanyak 2 gram asam eikosapentaenoat (EPA) mampu mempertahankan berat badan (BB) dan memperlambat penurunan BB meski tidak menambah BB pasien.

d) Farmakoterapi

- (1) Kortikosteroid: meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien
- (2) Siproheptadin: memperbaiki selera makan (pasien anak) dan meningkatkan BB (pada tumor karsinoid)
- (3) Megestrol acetate: Dosis 7,5-10 mg/kg BB/hari mampu mengurangi efek samping anoreksia pada pasien kemoterapi.

e) Jalur pemberian nutrisi

Jalur pemberian nutrisi dapat melalui oral, enteral melalui selang makan, dan dapat juga melalui jalur parenteral. Penggunaan jalur alternatif untuk nutrisi dengan pemasangan PEG atau NG *tube* tidak direkomendasikan sebagai profilaksis pada pasien dengan PS yang sangat baik dan tanpa penurunan berat badan yang signifikan sebelum pengobatan, obstruksi saluran napas yang signifikan, atau disfagia berat. Pemasangan

selang makan profilaksis harus sangat dipertimbangkan untuk pasien dengan:

- (1) Penurunan berat badan yang parah sebelum pengobatan, penurunan berat badan 5% selama 1 bulan sebelumnya, atau penurunan berat badan 10% selama 6 bulan;
- (2) Dehidrasi yang berkelanjutan atau disfagia, anoreksia, atau nyeri yang mengganggu kemampuan makan/minum dengan cukup;
- (3) Penyakit penyerta yang signifikan yang mungkin diperparah oleh toleransi terhadap dehidrasi, kurangnya asupan kalori, atau kesulitan menelan obat-obatan yang diperlukan;
- (4) Aspirasi berat; atau aspirasi ringan pada pasien lanjut usia atau pada pasien yang memiliki gangguan fungsi kardiopulmonal; atau
- (5) Pasien yang kemungkinan akan mengalami gangguan menelan jangka panjang, termasuk yang diantisipasi akan menerima radiasi berdosis tinggi pada mukosa dan jaringan ikat yang berdekatan.

Pertimbangkan juga faktor risiko lain untuk gangguan menelan bagi mereka yang tidak memenuhi syarat untuk pemasangan PEG atau NG tube profilaksis sebelum pengobatan, asupan kalori, efek samping terkait pengobatan, dan perubahan berat badan harus dipantau setiap minggu selama pengobatan.

Pertimbangkan pemasangan *feeding tube* reaktif jika dua atau lebih dari kriteria berikut berlaku:

- (1) Asupan makanan yang tidak mencukupi (60% dari perkiraan kebutuhan energi) diantisipasi selama lebih dari 10 hari.
- (2) Pertimbangkan penurunan berat badan 5% atau lebih dalam 1 bulan.
- (3) Mukositis berat, odinofagia, disfagia (*grade 3+*), atau aspirasi.

Konsistensi nutrisi yang diberikan melalui selang makan (NGT, PEG) berupa makanan cair yang disesuaikan dengan ukuran dan jenis selang makan. Disarankan menggunakan makanan cair yang mendekati aspek fisiologis dengan mempertimbangkan kondisi saluran cerna pasien, memenuhi

kecukupan nutrisi sesuai perhitungan kebutuhan nutrisi, komposisi makronutrien dan mikronutrien, komorbid, alergi dan diet khusus (bila ada). Jenis makanan cair dapat berupa makanan cair komersial atau PKMK (pangan keperluan medik khusus) dan produksi rumahan.

Untuk mempertahankan fungsi menelan selama dan setelah pengobatan (misalnya, radiasi), pasien yang menggunakan selang makan dan tidak ada gangguan menelan dengan baik, tidak tersedak, sebaiknya dilatih untuk bertahap mengonsumsi makanan atau minuman secara oral. Perubahan dalam fungsi menelan dapat terjadi jauh setelah pengobatan (terutama setelah pengobatan berbasis radiasi) dan harus dipantau seumur hidup pasien.

f) Nutrisi Parenteral

Pada kondisi *intake* nutrisi oral ataupun enteral tidak dapat memenuhi target nutrisi atau pada saat tidak dapat diberikan nutrisi oral/ enteral, maka dapat diberikan nutrisi parenteral (PN).

Kontraindikasi penggunaan PN pada pasien kanker adalah:

- (1) Pasien tidak ada indikasi penggunaan PN
- (2) Prediksi prognosis dan kemungkinan perubahan terapi gizi pada pasien tersebut belum dapat ditentukan
- (3) Metabolisme tidak stabil

2) Skrining Infeksi Tuberkulosis

Untuk skrining infeksi tuberkulosis, pada negara endemis direkomendasikan untuk melakukan tes Mantoux atau IGRA, dan foto sinar X toraks rutin untuk seluruh pasien yang baru terdiagnosis dengan LLA. Penanganan khusus diperlukan apabila pasien terdiagnosis dengan tuberkulosis. Kemoterapi tidak boleh ditunda dan obat antituberkulosis dapat diberikan secara simultan dengan kemoterapi.

3) Transfusi Darah dan Derivat Komponen Darah

Pada negara dengan fasilitas terbatas, komponen darah seperti konsentrat trombosit maupun sel darah merah masih terbatas dan dengan bank darah yang kurang optimal. Pada kondisi ini, dapat diarahkan metode pencarian donor dari keluarga secara langsung untuk membantu melengkapi kebutuhan darah. Pemerintah lokal

memiliki peran penting dalam penyediaan sumber daya untuk pelayanan bank darah yang memenuhi standar. Pemerintah juga dapat bekerja sama dengan organisasi publik untuk meningkatkan kesadaran akan pentingnya donor darah secara sukarela.

Transfusi komponen sel darah merah diberikan hingga kadar hemoglobin (Hb) mencapai 8-10 g/dL. Sangat dianjurkan untuk mempertahankan kadar Hb >8 g/dL di saat pemberian obat sitostatika. Bila trombosit <50.000/ μ L saat akan diberikan MTX intratekal, perlu diberikan transfusi trombosit terlebih dahulu. Bila ada trombositopenia disertai dengan tanda pendarahan, perlu diberikan transfusi konsentrat trombosit. Transfusi plasma segar beku menjadi pilihan bila ada pendarahan yang disebabkan karena faktor koagulasi, yang dibuktikan dengan pemanjangan PTT dan aPTT. Transfusi *whole blood* diberikan bila produk komponen darah tidak tersedia dan pasien dalam indikasi transfusi.

Pemberian *Granulocyte Colony-Stimulating Factors* (G-CSF) pada LLA masih kontroversial, dilaporkan bermanfaat untuk memperpendek durasi demam dan meningkatkan kadar ANC sehingga dapat menurunkan angka penundaan kemoterapi, namun tidak meningkatkan kesintasan. Studi lain memaparkan bahwa pemberian G-CSF akan memperpanjang lama rawat inap pada LLA tanpa memberikan perbedaan pada angka kejadian infeksi berat dibandingkan plasebo. Perlu dipertimbangkan juga bahwa pemberian G-CSF akan memobilisasi sel punca hematopoietik, sehingga terjadi proliferasi sel, angiogenesis, dan infiltrasi sel blas. Dalam beberapa protokol pengobatan, G-CSF hanya diberikan pada regimen yang sangat intensif, misalnya pada protokol LLA risiko tinggi BFM yang dapat menyebabkan durasi neutropenia yang memanjang.

4) Dukungan Psikososial dan Perawatan Paliatif

Menurut definisi WHO, layanan paliatif pediatrik (*Pediatric pLLAiative care/PPC*) adalah pelayanan yang secara aktif diberikan kepada pasien meliputi aspek fisik, emosional, sosial, dan keluarga pasien secara menyeluruh. Layanan paliatif adalah hak dasar seorang anak, dan dinyatakan dalam *World Health Assembly* sebagai komponen inti dari cakupan kesehatan universal dan merupakan elemen kunci tercapainya kualitas layanan kesehatan.

Pelayanan paliatif memiliki peran penting dalam menyediakan pelayanan berkualitas tinggi. Dibutuhkan pelayanan paliatif yang terintegrasi dari pelayanan onkologi primer dengan fokus meningkatkan kenyamanan dan kualitas hidup pasien sehingga dapat mengurangi penderitaan dan ketidakpatuhan. Layanan paliatif yang baik diharapkan dapat meningkatkan angka kesintasan. Integrasi dini pelayanan paliatif dengan terapi onkologi merupakan bentuk optimal dalam pelayanan pasien dengan kanker yang komprehensif dan berkualitas tinggi.

Penyebab utama dari kegagalan terapi pada pasien LLA terutama di negara berpenghasilan rendah adalah toleransi atau kepatuhan yang buruk terhadap pengobatan. Salah satu penyebabnya adalah tingginya kebutuhan dana, baik untuk terapi maupun biaya transportasi ke rumah sakit. Dukungan sosial serta program edukasi bagi keluarga pasien dibutuhkan untuk meningkatkan kepatuhan terhadap terapi.

Beberapa rekomendasi perawatan suportif berikut perlu disesuaikan dengan ketersediaan sumber daya di masing-masing fasilitas pelayanan kesehatan. Rawat inap sangat dianjurkan selama fase induksi, konsolidasi risiko tinggi (HR)/blok 1b, serta fase *delayed intensification* atau reinduksi hingga terjadi pemulihan jumlah sel darah. Jika memungkinkan, pasien sebaiknya diisolasi dari pasien lain, terutama pasien non-onkologi, untuk menurunkan risiko infeksi nosokomial.

Selama periode neutropenia di luar fase tersebut, ambang batas untuk mempertimbangkan rawat inap sebaiknya lebih rendah. Profilaksis antibiotik seperti levofloxacin atau ciprofloxacin dapat dipertimbangkan selama periode neutropenia berat. Profilaksis antijamur juga dianjurkan dalam kondisi neutropenia, dengan kewaspadaan terhadap potensi interaksi obat—khususnya peningkatan toksitas vincristine bila digunakan bersamaan dengan agen antijamur golongan azol.

Steroid stres dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak menunjukkan perbaikan setelah menjalani terapi infeksi atau demam/neutropenia standar. Rawat inap wajib dilakukan untuk semua pasien yang mengalami demam dan neutropenia. Karena pasien dengan imunosupresi berat mungkin tidak menunjukkan

demam secara khas, maka ambang suhu untuk mencurigai infeksi atau mempertimbangkan rawat inap perlu diturunkan. Selain itu, pemantauan kadar IgG secara berkala dianjurkan, terutama pada pasien dengan riwayat infeksi berulang. Pemberian IVIG dapat dipertimbangkan bila kadar IgG <500 mg/dL, apabila tersedia.

Tatalaksana suportif harus disesuaikan dengan fase terapi. Selama induksi, pemantauan sindrom lisis tumor, status nutrisi, dan penatalaksanaan neutropenia demam menjadi prioritas. Pada fase konsolidasi dan pemeliharaan, perhatian diberikan pada dukungan psikososial, evaluasi fungsi organ, serta pemberian profilaksis infeksi. Profilaksis terhadap *Pneumocystis jirovecii* menggunakan TMP/SMX dan antifungal empiris pada febris neutropenik yang menetap lebih dari 96 jam perlu dipertimbangkan.

Tabel 34. Komponen Pelayanan Paliatif

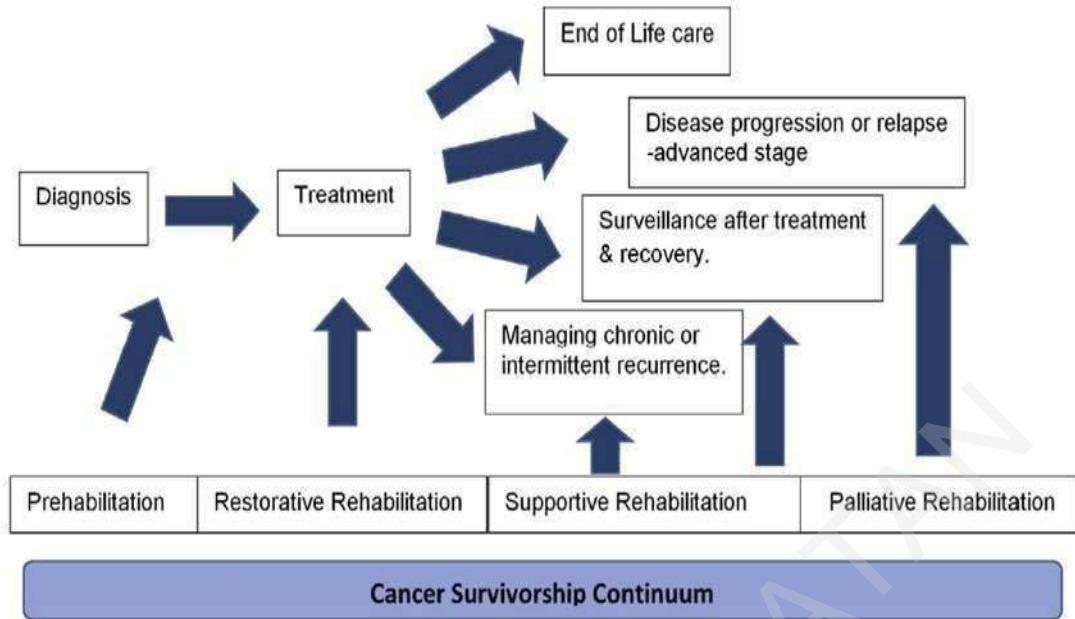
Fasilitas	Komponen
Dasar	Kontrol nyeri: paracetamol, morfin oral lepas cepat, deksametason Mual/muntah: metoklopramid + difenhidramin, lorazepam, klorpromazin, prometazin, deksametason Dyspneu: morfin, klorpromazin, lorazepam
Terbatas	Kontrol nyeri: morfin oral lepas cepat, adjuvan nyeri neuropatik (gabapentin) Mual/muntah: dasar + ondansetron Dyspneu: oksigen, diazepam, morfin Psikososial: Kelompok pendukung untuk orang tua (<i>support group</i>)
Lengkap	Kontrol nyeri: morfin transdermal (<i>patch</i> fentanil), morfin intravena, morfin oral lepas lambat, kemoterapi paliatif, adjuvan nyeri neuropatik (gabapentin, karbamazepin) Mual/muntah: ondansetron/granisetron, deksametason Dyspneu: morfin intravena, diazepam/lorazepam Perdarahan dan anemia: produk darah

Fasilitas	Komponen
	Psikososial: <i>hospice, bereavement support</i>

Layanan paliatif bertujuan mengurangi rasa nyeri, memberikan rasa nyaman dan mempersiapkan pasien serta keluarga termasuk dalam perawatan *end of life*. Layanan paliatif diintegrasikan dalam layanan medis pasien. Di negara berkembang termasuk Indonesia, layanan paliatif belum diberikan secara optimal. Hambatan yang ditemui diantaranya kurangnya jumlah staf, kurangnya staf yang ahli di bidang paliatif.

5) Tatalaksana rehabilitasi untuk LLA

LLA menyebabkan banyak gangguan fungsi yang beragam, oleh sebab itu pendekatan rehabilitasi harus dilakukan secara individual. Suatu program rehabilitasi onkologi yang baik haruslah dilakukan secara multidisipliner dan mencakup seluruh bagian dari penyakit dari awal diagnosa, terapi, hingga pada saat remisi. Rehabilitasi untuk LLA pada anak dapat dilakukan berdasarkan model Herbert Dietz yang terdiri dari 4 fase: (1) preventif, (2) restoratif, (3) suportif, dan (4) paliatif. Fase preventif dapat digolongkan sebagai fase prehabilitasi dan mencakup penilaian dan penanganan awal untuk mengatasi gangguan fungsi yang dapat muncul selama menjalani terapi. Fase restoratif merupakan rehabilitasi yang berhubungan dengan pengembalian fungsi hingga pasien dapat kembali sepenuhnya seperti sebelum sakit. Fase suportif merupakan rehabilitasi yang dilakukan untuk pasien dengan gangguan fungsi untuk mengembalikan fungsi secara optimal. Fase paliatif ditujukan untuk pasien dengan kanker refrakter atau penyakit lanjut yang tidak dapat disembuhkan



Gambar 11. Model rehabilitasi kanker berdasarkan Dietz

Gambar dikutip dari: Chowdhury *et al*, 2020

a) Penilaian rehabilitasi pasien LLA

Penilaian khusus mengenai dampak langsung LLA terhadap sistem tubuh harus dilakukan, pasien juga harus mendapatkan evaluasi sesuai dengan komplikasi dan/atau efek samping terkait kemoterapi dan/atau radioterapi yang didapatkan. Tujuan dari pemeriksaan rehabilitasi adalah untuk mendapatkan gambaran fungsi dari pasien. Bagian utama dari penilaian fungsi anak mencakup kemampuan berbahasa, gerakan halus, gerakan kasar, dan sosialisasi.

Selain dibutuhkan penilaian secara komprehensif, tim yang memberikan penanganan rehabilitasi juga harus komprehensif. Beragam panduan rehabilitasi kanker pada anak menekankan pentingnya suatu tim multidisipliner. Tim rehabilitasi dapat terdiri dari fisiatris, terapis fisik, terapis okupasi, psikolog klinis, psikiatris, dan petugas sosial medik.

Oleh karena banyaknya sistem tubuh dapat terkena dampak LLA, rehabilitasi yang baik harus mencakup penanganan pada semua fungsi tubuh yang mengalami gangguan. Walau demikian, perhatian khusus harus diberikan pada pasien yang mengalami gangguan pada sistem saraf pusat. Tim khusus terkait pelayanan neuro-rehabilitasi dibutuhkan dan dapat terus diperlukan dari awal gangguan fungsi terkait sistem saraf pusat dialami hingga pada saat

pasien alami remisi dan terdapat sekuele penyakit.

Pemeriksaan terkait rehabilitasi pada pasien LLA sebaiknya dilakukan pada awal diagnosis, terutama sebelum menjalankan terapi. Penilaian ulang dapat dilakukan pada saat sebelum/sesudah memulai fase terapi baru. Namun pemeriksaan komprehensif sebaiknya tidak dilakukan pada kasus anak dengan nilai hemoglobin <8 g/dL dan/ atau suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$, dan/atau memiliki nilai platelet $<20,000 \text{ mm}^3$. Pemeriksaan pada masa “*end of life*” sebaiknya juga harus dilakukan sesuai dengan target penanganan paliatif.

Secara khusus pasien anak dengan kanker harus mendapatkan pemeriksaan terkait nyeri, status kulit dan jaringan mukosa, tingkat kelelahan (*fatigue*), fungsi kardiorespirasi, dan kebutuhan ortosis dan alat bantu. Pemeriksaan rentang gerak sendi atau *range of motion* (ROM) dan kekuatan otot sebaiknya dilakukan secara keseluruhan namun dapat difokuskan pada dorsofleksi kaki, ekstensi pergelangan tangan, dan ekstensi lutut. Kasus LLA secara khusus harus mencakup pemeriksaan mengenai kemampuan global dan motorik halus, keseimbangan, ROM serta kekuatan sendi.

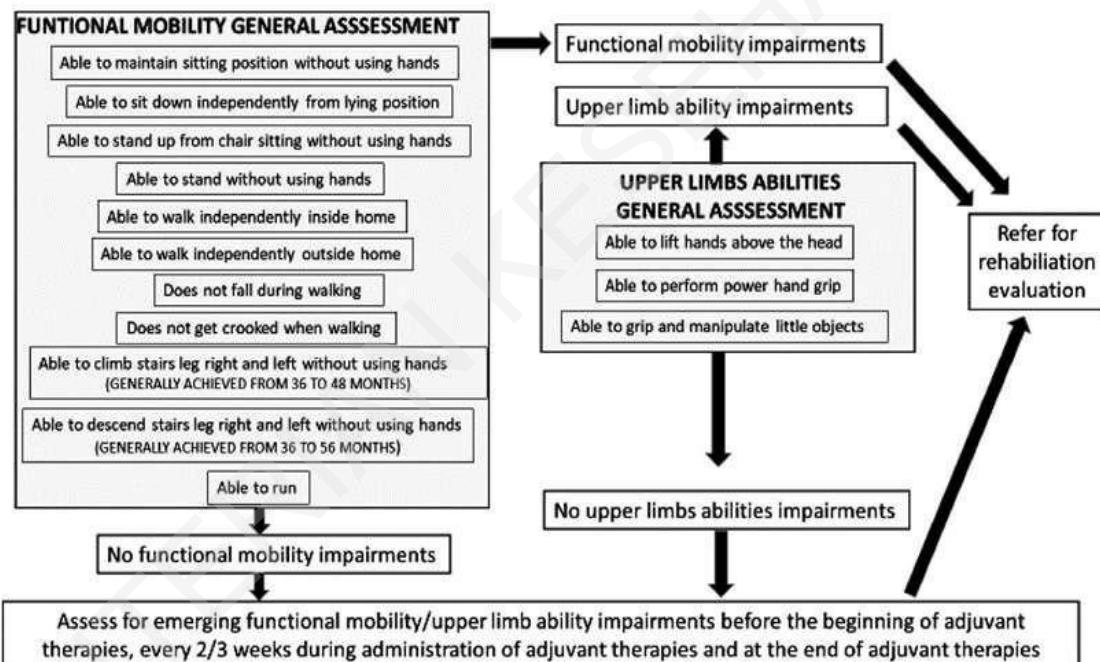
b) Rehabilitasi LLA berdasarkan gangguan fungsi

Beberapa aspek khusus terkait LLA mencakup masalah tumor lysis syndrome, neutropenia febril, CINV, dan nyeri. Hingga saat ini, tidak terdapat panduan khusus rehabilitasi LLA mengenai *tumor lysis syndrome*, neutropenia febril, dan CINV. Meskipun demikian dibutuhkan perhatian khusus pada saat memberikan rehabilitasi terkait kondisi-kondisi ini. Rehabilitasi terkait kanker anak dan LLA umumnya dilakukan terkait gangguan musculoskeletal, kelelahan (*fatigue*), gangguan neurokognitif dan nyeri.

(1) Rehabilitasi sistem musculoskeletal dan neuromuscular

Rehabilitasi musculoskeletal pada kasus LLA dapat dilakukan pada segala waktu terapi sesuai gangguan fungsi yang didapati. Komplikasi musculoskeletal dapat mencakup penurunan rentang gerak sendi ankle, penurunan kekuatan otot, osteonekrosis dan osteoporosis yang disebabkan oleh penyakit LLA sendiri atau oleh efek samping terapi. Suatu studi menemukan bahwa keluhan terkait sistem musculoskeletal

bisa didapati pada 7.8% pasien saat presentasi awal penyakit sebelum dimulai terapi. Selama terapi, keluhan muskuloskeletal dapat ditemukan sebanyak 7.1 - 62.3% pasien. Keterlibatan sistem muskuloskeletal pada LLA mencakup nyeri anggota gerak tubuh/*limb pain* (43%), nyeri tulang (26%), nyeri sendi (15%), dan pincang (11%). Berdasarkan evaluasi dan rujukan, sebaiknya dilakukan pemeriksaan yang mendalam mengenai kemampuan fungsional anggota gerak tubuh atas dan bawah setiap sebelum dan sesudah memulai fase terapi yang baru. Selama perjalanan terapi, evaluasi juga perlu dilakukan per 2-3 minggu.



Gambar 12. Algoritma rujukan pasien anak LLA berdasarkan kemampuan fungsional mobilitas

Gambar dikutip dari: Rossi *et al*, 2020

Gangguan muskuloskeletal dan neuromuskular terkait kemoterapi diduga banyak disebabkan oleh vincristine, metotreksat, prednisone dan dexamethasone. Vincristine secara spesifik dapat menyebabkan neuropati perifer. Keluhan utama neuropati perifer yang disebabkan oleh karena vincristine dapat ditandai dengan hilangnya refleks tendon achilles yang diikuti dengan penurunan refleks *deep tendon* lainnya serta penurunan sensasi sentuhan. Hal ini kemudian

dapat diikuti kelemahan dan atrofi pada ekstremitas, gangguan sensoris dan nyeri otot, sehingga terdapat gangguan motorik halus pada tangan dan *drop foot* pada kaki.

Metotreksat intratekal dapat menyebabkan neurotoksisitas subakut ataupun terlambat oleh karena efek antifolatnya. Gangguan dapat mengenai *root* saraf pada kanalis spinalis dan menyebabkan neuropati perifer. Pemberian kortikosteroid yang berkepanjangan dapat menurunkan densitas tulang sehingga menyebabkan osteopenia/ osteoporosis dan osteonekrosis. Hal ini dapat terkait dengan gait abnormal, fraktur patologis dan nyeri. Perlu diketahui juga bahwa anak dengan osteoporosis dan osteonekrosis tidak selalu memiliki gambaran radiologis yang jelas. Osteonekrosis dapat tampak dari 2 bulan hingga 20 tahun setelah diagnosis pertama LLA. Sebuah studi yang menilai morbiditas tulang pada pasien LLA selama 6 tahun menyatakan bahwa insiden kumulatif fraktur vertebra sebanyak 32.5%, dan fraktur non-vertebra sebanyak 23.0%. Sebanyak 39.0% dari anak dengan fraktur vertebra adalah asimptomatis. 71.3% dari semua fraktur terjadi pada 2 tahun pertama.

Berdasarkan penelitian, telah ditemukan bahwa latihan cukup aman untuk dilakukan dan tidak memberikan dampak buruk bagi seorang anak yang menjalani kemoterapi. Walau terdapat gangguan dalam kebugaran yang cukup bermakna, pemberian aktivitas fisik dengan intensitas submaksimal dapat memberikan adaptasi yang baik. Penanganan gangguan muskuloskeletal mencakup fisioterapi dan terapi okupasi. Terapi okupasi terutama ditujukan untuk gangguan terkait fungsi tangan sedangkan latihan rentang gerak sendi, stretching, penguatan, dan mobilitas fungsional dapat dilakukan bersama fisioterapis.

Suatu meta-analisa oleh Coombs menilai efektivitas latihan fisik yang dilakukan pada pasien LLA. Intervensi yang diberikan mencakup terapi aerobik, program penguatan secara general, penguatan dorsiflex ankle, peregangan secara umum, peregangan otot gastrocsoleus, penguatan tulang, latihan keseimbangan, dan latihan penguatan motorik fungsional.

Tabel 35. Rekomendasi aktivitas fisik sesuai Coombs

Sumber: Coombs *et al*, 2023

Fase kemoterapi	Rekomendasi
Fase kemoterapi akut	<ul style="list-style-type: none">• <i>Surveillance</i> dan intervensi untuk aktivitas fisik: latihan fleksibilitas, penguatan, aerobik dengan intensitas rendah hingga moderat. Dilakukan secara individualisasi dan disupervisi.• <i>Family centered care</i> dan penilaian secara interdisipliner serta edukasi yang memadai.
Fase kemoterapi <i>maintenance</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Surveillance</i> dan intervensi untuk latihan fisik: latihan fleksibilitas dan penguatan secara umum dan pada otot gastrocsoleus, serta latihan aerobik dengan intensitas rendah hingga moderat. Dilakukan secara individualisasi dan disupervisi.• Penilaian keseimbangan dan risiko jatuh dan pelatihan terkait.• Latihan fisik untuk mencapai mobilitas fungsional adekuat dan progresi sesuai <i>milestones</i> aktivitas motorik kasar dan halus.• <i>Family centered care</i> dan penilaian secara interdisipliner serta edukasi yang memadai.
Penyintas LLA	<ul style="list-style-type: none">• Fokus untuk kemampuan aerobik dan aktivitas fisik yang sesuai oleh rekomendasi

Fase kemoterapi	Rekomendasi
	<p><i>Children's Oncology Group</i> yaitu latihan aerobik 60 menit/hari, 5 hari seminggu.</p> <ul style="list-style-type: none">• Latihan fisik untuk mencapai mobilitas fungsional adekuat dan progresi sesuai <i>milestones</i> aktivitas motorik kasar dan halus.
Edukasi pada pasien dan keluarga	<ul style="list-style-type: none">• Edukasi dan dukungan mental oleh keluarga/ <i>peer support group</i> sebaiknya dilakukan selama terapi.• Penilaian pasien dan keluarga secara keseluruhan untuk <i>readiness for health behavior change</i> dilakukan bersama dengan terapi yang sesuai.

(2) Rehabilitasi nyeri kanker

Penilaian nyeri, terutama nyeri kronik harus disertai penilaian biopsikososial anak yang lengkap. Dampak nyeri serta status fungsional anak harus diperhatikan. Terapi nyeri harus dilakukan dengan berpusat pada anak dan keluarga. Penanganan nyeri harus: (1) mencakup penghargaan terhadap keinginan pasien, nilai-nilai yang dianut, serta kebutuhan pasien, (2) disertai dukungan fisik dan emosional, (3) terkoordinir dan terintegrasi secara multidisipliner, (4) mencakup pemberian edukasi dengan komunikasi yang baik, (5) melibatkan keluarga dan teman, (5) berjalan terus menerus, dan (6) *personalized* secara spesifik terhadap pasien.

Intervensi perilaku kognitif (*cognitive behavioral therapy*), terutama oleh psikolog dan terapi komplementer, dapat memperbaiki rasa nyeri serta kualitas hidup selama terapi juga pada masa akhir hidup. Metode dengan bukti terbatas termasuk masase, hipnosis, akupunktur, terapi musik, virtual reality, yoga, serta teknik biofeedback dan relaksasi tertentu.

Secara umum, terapi ini dapat diaplikasikan dan memiliki risiko kecil kepada anak-anak dengan LLA.

(3) *Rehabilitasi cancer-related fatigue*

Cancer-related fatigue (CRF) adalah suatu kondisi kelelahan fisik yang menyusahkan, terus-menerus, dan berhubungan dengan kanker atau pengobatan kanker yang tidak sebanding dengan aktivitas dan mengganggu fungsi. Pasien dengan CRF seringkali tidak mendapatkan evaluasi dan tatalaksana yang optimal. Mekanisme khusus untuk CRF kurang diketahui namun diduga melibatkan *pro-inflammatory cytokines*, disregulasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal, desinkronisasi ritme sirkadian, *wasting* otot skeletal, dan disregulasi genetika. CRF dialami sebanyak 49-75% pasien kanker. Dasar dari penanganan lelah terbagi menjadi 4 bagian yaitu: (1) skrining, (2) evaluasi primer, (3) intervensi, dan (4) reevaluasi.

Skrining awal CRF mencakup penilaian tingkat kelelahan. Penilaian lelah sulit dilakukan pada anak berusia dibawah 5 tahun dan harus berdasarkan klinis. Pada usia 5-6 tahun penilaian adalah “lelah” dan “tidak lelah,” pada usia 6-12 tahun penilaian berdasarkan skala 1-5 (1 = tidak lelah, 5 = paling lelah), dan usia >12 tahun penilaian berdasarkan skala 0-10 (0 = tidak lelah, 10 = lelah yang paling parah dirasakan). Apabila didapatkan pasien tidak lelah atau lelah minimal (“tidak lelah,” skala 1-2/5, skala 0-3/10) terapi hanyalah edukasi dan pasien dilakukan evaluasi pada masa-masa lanjutannya.

Pasien yang didapati lelah sedang dan berat (sedang skor 4-6/10, 3/5; berat skor 7-10/10, 4-5/5) perlu dilakukan evaluasi lebih dalam terkait kondisi keseluruhannya. Evaluasi harus dilakukan oleh seorang petugas medis atau seorang ahli olahraga dan mencakup status fungsional, perubahan tingkat olahraga/aktivitas, dan dampak dari dekondisi kanker. Beberapa informasi yang perlu didapatkan untuk memulai terapi mencakup: (1) kemampuan untuk menjalani aktivitas sehari-hari, (2) kemampuan untuk menjalani program latihan formal ataupun informal, (3) Seberapa lama dan sering pasien melakukan olahraga sebelumnya, serta (4) perubahan apakah yang telah dilakukan untuk menangani rasa lelah.

Intervensi utama keluhan lelah dibagi menjadi (1) aktivitas fisik, dan (2) konservasi energi serta strategi adaptif. Rekomendasi dari *American College of Sports Medicine* (ACSM), menyatakan bahwa anak sehat disarankan untuk berlatih aerobik setiap hari. Pasien kanker disarankan untuk tetap beraktivitas selama diberikan dan sesudah terapi dengan jumlah peresepan yang disesuaikan dengan tiap kondisinya. Apabila memungkinkan dan tidak membahayakan pasien, terapi latihan yang diberikan dapat ditingkatkan sehingga menyerupai populasi sehat sesuai kemampuan (hingga 30 menit per hari, 5 hari per minggu). Hingga saat ini, tidak terdapat suatu panduan khusus mengenai supervisi yang perlu diberikan pada pasien dan dapat disesuaikan dengan masing-masing kondisi pasien. Perhatian khusus perlu diperhatikan pada pasien dengan beberapa kondisi yaitu: penyakit terkait tulang lanjut, trombositopenia, anemia, demam, gangguan lain (seperti risiko jatuh).

Pasien dengan kanker secara garis besar mendapatkan jumlah latihan fisik yang jauh lebih rendah dibandingkan populasi sehat. Suatu meta-analisa oleh Zhou menyatakan bahwa latihan fisik memiliki dampak yang sangat baik untuk leukemia akut. Latihan fisik ditemukan tidak memberikan dampak buruk pada pasien dan memberikan dampak positif untuk kebugaran kardiorespirasi dan kekuatan otot. Walau demikian, perbaikan untuk rasa lelah, kecemasan, depresi, dan kualitas hidup tidak ditemukan secara signifikan pada grup kontrol dan intervensi.

Konservasi energi adalah suatu manajemen terarah yang dilakukan pada pasien untuk menjaga tenaga yang dimilikinya. Bukti klinis mengenai konservasi energi untuk CRF masih terbatas, namun pasien dapat terus diberikan edukasi mengenainya karena tetap berpotensi untuk memberikan manfaat.. Tidur siang dapat diberikan, namun sebaiknya tetap dijaga agar tidak mengganggu kualitas tidur malam. Modifikasi aktivitas dan penulisan jurnal terkait tingkat kelelahan dapat dilakukan dan membantu.

Apabila pasien tetap mengeluhkan CRF setelah pemberian

terapi aktivitas fisik dan konservasi energi, pasien disarankan untuk menjalani *cognitive behavioral therapy* (CBT) untuk mengatasi kondisinya. Selain CBT, terapi lain yang dapat diberikan termasuk terapi berbasis fisik seperti masase dan akupunktur, terapi suportif ekspresif (menulis jurnal, partisipasi dalam support group), relaksasi otot, terapi musik, hipnosis, dan terapi kesenian.

(4) **Rehabilitasi gangguan neurokognitif**

Neurokognisi dapat didefinisikan sebagai kemampuan proses kognitif yang terkait dengan mekanisme spesifik pada otak. Diestimasikan bahwa lebih dari setengah dari anak-anak yang terkena kanker dapat mengalami gangguan kognitif. Anak-anak dengan tumor saraf pusat dan LLA adalah yang memiliki risiko tertinggi untuk mengalami gangguan neurokognisi. Selain disebabkan oleh keterlibatan sistem saraf pusat yang secara langsung dapat terjadi pada LLA, terdapat beberapa terapi yang dapat menimbulkan keluhan terkait gangguan neurokognisi. Pemberian kemoterapi, *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT), terapi sel *chimeric antigen receptor T-cells* (CAR-T), dan imunoterapi lainnya dapat efektif dalam mengatasi kanker namun diduga memiliki risiko untuk memberikan gangguan neurokognitif.

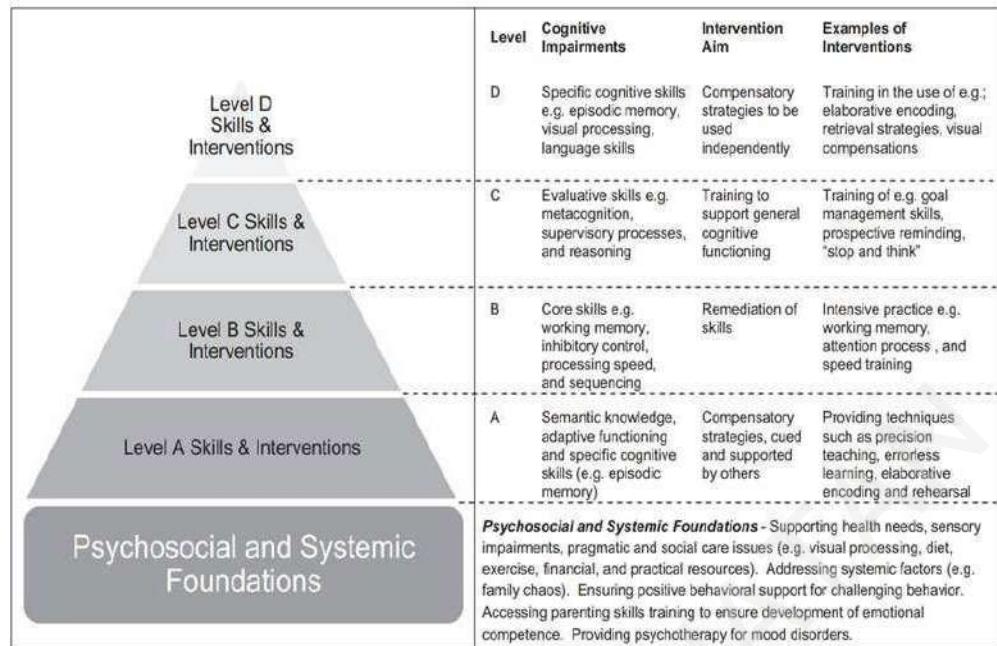
Gangguan kognitif yang dapat terjadi oleh karena LLA dan terapinya dapat bersifat sangat jelas, namun bisa juga cukup ringan sehingga tidak begitu terlihat. Gangguan yang dapat dialami mencakup gangguan konsentrasi, ingatan, fungsi eksekutif, kecepatan berpikir, bahasa, fungsi motor, dan kemampuan akademik.

Evaluasi kemampuan kognitif sebelum pemberian terapi untuk LLA bukanlah suatu tindakan standar yang dilakukan namun sebaiknya dilakukan untuk mendapatkan nilai *baseline* setelah terapi. Pasien yang memiliki tingkat risiko mengalami gangguan neurokognitif tertinggi adalah pasien yang memiliki riwayat gangguan atau patologi pada sistem saraf pusat yang sudah menjalani HSCT, serta menjalani terapi pada usia dibawah 6 tahun.

Penilaian kognitif kemudian dapat dilakukan setelah pemberian terapi setelah 1 tahun, 2 tahun, dan 4 atau 5 tahun. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), atau NIH PROMIS cognition scale. Kesulitan dalam pemeriksaan kognisi dapat disebabkan oleh kondisi lelah yang dialami oleh anak serta usia anak yang masih terlalu kecil untuk dilakukan penilaian.

Hingga saat ini, tidak terdapat suatu panduan khusus untuk rehabilitasi neurokognitif pada anak. Terapi spesifik dapat diberikan sesuai dengan gangguan hendaya serta disabilitas yang dialami anak tersebut. Suatu model untuk intervensi gangguan neurokognitif pada pasien anak diajukan oleh Limond membagi terapi menjadi 4 bagian dimana bagian terbawah perlu teratasi sebelum meningkat ke level yang lebih tinggi selanjutnya.

Berdasarkan Limond, sebelum mengatasi gangguan kognitif pada anak perlu diperhatikan dan diatasi dahulu masalah sistemik terkait gangguan psikososial. gangguan neurokognitif yang perlu diatasi pertama mencakup kemampuan bahasa, fungsi adaptif, serta kemampuan kognitif spesifik. Gangguan neurokognitif yang perlu diatasi kedua mencakup keterampilan seperti *working memory*, kontrol inhibisi, kecepatan berpikir dan berlogika. Gangguan kognitif yang perlu diatasi ketiga mencakup kemampuan evaluasi seperti metakognisi, proses pengawasan, dan *reasoning*. Gangguan kognitif yang perlu diatasi keempat adalah kemampuan kognitif spesifik seperti *episodic memory*, kemampuan proses visual, dan kemampuan bahasa.



Gambar 13. Model intervensi gangguan neurokognitif pada anak

Gambar dikutip dari: Limond *et al*, 2014

c) Kualitas Hidup

LLA berkontribusi 3.8% dari kematian kanker seluruh dunia. Walau demikian, tingkat mortalitas LLA terus menurun seiring dengan waktu dikarenakan modalitas terapi yang terus berkembang. Mortalitas LLA pada negara berkembang seperti Finlandia bahkan mencapai hingga 95.2%. Suatu studi di Indonesia pada tahun 2023 yang menilai kualitas hidup anak dengan LLA pada masa terapi maintenance melalui kuesioner PedsQL modul kanker menyatakan bahwa skor rata-rata kualitas hidup adalah sebanyak 84.37, dimana 73.9% dari subjek menyatakan bahwa kualitas hidupnya tinggi dan tidak terdapat anak dengan skor kualitas hidup sangat rendah.

Suatu studi lain yang menilai kualitas hidup anak dengan LLA pada masa terapi induksi di Bali menyatakan bahwa skor rata-rata PedsQL modul kanker mereka adalah 79.37. Berdasarkan studi ini, penghasilan tinggi orang tua, risiko awal standar saat diagnosa awal, dan jenis kelamin laki-laki ditemukan sebagai faktor yang bermakna dalam menentukan skor kualitas hidup yang lebih tinggi. Faktor penentu kualitas hidup ditemukan berbeda pada negara-negara barat. Sebuah studi lain yang dilakukan di Belanda menyatakan bahwa penentu yang bermakna terkait kualitas hidup

adalah intensitas terapi yang lebih tinggi, level nyeri yang tinggi, dan penyakit kronik yang terjadi secara kebersamaan. Studi lain yang dilakukan di Polandia menyatakan bahwa faktor yang menentukan kualitas hidup adalah mood depresi, rasa lemah, dan kelemahan dari kekuatan otot.

Beberapa studi secara garis besar menunjukkan bahwa tingkat kualitas hidup yang tidak rendah pada pasien LLA, namun kekurangan pada studi sebelumnya yaitu tidak menunjukkan dampak rehabilitasi dan hubungannya terhadap kualitas hidup tersebut.

d) Rehabilitasi Paliatif

Rehabilitasi paliatif untuk LLA serupa dengan rehabilitasi paliatif untuk penyakit-penyakit lanjut lain. WHO mendefinisikan terapi paliatif pediatri sebagai “terapi yang bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien serta keluarganya yang mengalami penyakit yang mengancam jiwa dengan mencegah dan mengatasi penderitaan dengan identifikasi serta terapi awal nyeri dan kondisi-kondisi lainnya, fisik psikososial, ataupun spiritual.” Seperti rehabilitasi kanker pada umumnya, rehabilitasi paliatif membutuhkan penanganan multidisipliner namun secara khusus juga membutuhkan peran komunitas.

Pasien anak dengan kanker darah banyak dikonsultkan pada saat sudah memiliki penyakit yang sangat lanjut. Suatu studi menyatakan bahwa konsultasi penanganan paliatif dilakukan pada waktu median 1.8 bulan sebelum kematian dan dilakukan hanya pada sebanyak 47.8% pasien yang pada akhirnya meninggal. Penanganan paliatif juga dapat diberikan sebelum pasien mengalami kondisi yang dinilai sudah tidak dapat disembuhkan. Konsultasi pasien pada perawatan paliatif dapat dilakukan pada banyak masa sebelum kematian: (1) progresi penyakit, (2) relaps penyakit, (3) tindakan HSCT, (4) partisipasi pada clinical trial, (5) perawatan di rumah sakit oleh karena gejala berat, (6) admisi ICU, (7) admisi penanganan *end-of-life*, (8) pemberian *do-not-recusitate* pada pasien, dan (9) masuknya pasien ke hospice.

Beberapa kondisi yang sering dialami pasien dengan kanker hematologi pada masa hidupnya mencakup mual-muntah, penurunan berat badan/anoreksia, lelah, sesak dan penurunan

nafsu makan. Penanganan rehabilitasi pada pasien harus juga didasari oleh komunikasi yang baik dengan pasien dan keluarga yang disertai penentuan tujuan terapi yang jelas. Komunikasi yang dilakukan harus tepat, jelas serta mengutamakan perasaan pasien dan anggota keluarga. Penentuan tujuan terapi harus berdasarkan edukasi yang sudah diberikan, apa yang memungkinkan untuk dilakukan serta sesuai dengan keinginan pasien dan keluarganya itu sendiri.

Program rehabilitasi paliatif untuk pasien LLA dengan aktivitas fisik ditemukan memberikan dampak positif pada rasa lelah, kondisi umum, perasaan dan kemampuan coping dengan kanker. Aktivitas fisik yang disertakan pelepasan miofasisial, proprioceptive neuromuscular facilitation juga memberikan penurunan rasa lelah, nyeri, rasa mengantuk, anoreksia dan depresi. Meskipun kemampuan fungsional dapat tidak begitu meningkat dengan terapi, pemberian terapi tersebut tetap memberikan dampak positif kepada mereka.

6) Pemantauan Jangka Panjang Pasca Kemoterapi

Setelah menyelesaikan seluruh regimen terapi LLA, direkomendasikan untuk melakukan pengawasan dengan interval yang reguler untuk menilai status penyakit. Tujuan memantau pasien pasca kemoterapi adalah untuk mendeteksi dini kejadian relaps dan efek samping kemoterapi:

- a) Dalam tahun pertama setelah terapi selesai, pemeriksaan dilakukan setiap 1 - 2 bulan (pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah lengkap, termasuk pemeriksaan fungsi hati dilakukan secara rutin hingga angka normal).
- b) Dalam tahun kedua, pemeriksaan dilakukan setiap 3 - 6 bulan (pemeriksaan fisik dan darah lengkap).
- c) Dalam tahun ketiga, pemeriksaan dilakukan setiap 6 - 12 bulan (pemeriksaan fisik dan darah lengkap).
- d) Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang dilakukan pada pasien dengan indikasi kecurigaan relaps, ditambah dengan *flow cytometry*, FISH, tes molekular, dan MRD.

- e) Ekokardiografi untuk memantau efek jangka panjang paparan antrasiklin apabila terdapat indikasi.
 - f) Lakukan pemantauan tumbuh kembang meliputi: tes daya lihat, tes daya dengar, status pubertas, tes neuropsikologis, dan lain-lain sesuai indikasi.
 - g) Pasien dengan riwayat LLA memiliki risiko lebih tinggi terjadinya obesitas. Oleh karena itu, pantau secara rutin berat badan ideal dan terapkan gaya hidup sehat untuk mencegah obesitas.
- a. Tatalaksana LLA pada Anak dengan Kondisi Khusus
- 1) Terapi LLA pada Bayi

Terminologi yang digunakan adalah “*infant leukemia*” yaitu leukemia yang didiagnosis sebelum usia 1 tahun. Insidensnya LLA pada bayi jarang dan memiliki prognosis yang buruk 4 tahun. *Event free survival (EFS)* pada penelitian Interfant-99 adalah 47%. Sebagian besar pasien LLA yang didiagnosis pada usia dini menunjukkan tanda dan gejala yang berat, seperti jumlah leukosit tinggi, keterlibatan ekstrameduler seperti SSP, dan leukemia kutis yang membutuhkan regimen kemoterapi yang intensif. Terdapat perbedaan dibandingkan pengobatan LLA. Terdapat 3 kelompok studi yang meneliti “*infant leukemia*” yaitu Interfant (basis Eropa), COG, dan *Japanese Pediatric Leukemia Study Group (JPLSG)*. Keseluruhan protokol mengadopsi kerangka rejimen induksi dari interfant-99.

Stratifikasi risiko sangat penting dalam menentukan strategi pengobatan yang optimal termasuk pada *infant*, oleh karena itu perlu dipahami tentang stratifikasi risiko pada LLA bayi seperti pada tabel 39.

Tabel 36. Stratifikasi risiko LLA *infant*

Risiko	Interfant	COG	JPLSG	Outcome/ EFS (%)
Tinggi	KMT2Ar dan usia <6 bulan, dan leukosit \geq 30 0.	KMT2Ar dan usia <3 bulan	MT2Ar dan usia <6 bulan atau	20

Risiko	Interfant	COG	JPLSG	Outcome/ EFS (%)
	000/ μ liter		leukemia SSP	
<i>Intermediate</i>	KMT2-r dan tidak risiko tinggi	KMT2A dan tidak risiko tinggi	KMT2A dan tidak risiko tinggi	50
Rendah	tanpa KMT2A	tanpa KMT2A	tanpa KMT2A	75%

*EFS: *event free survival*

Setelah fase induksi, pendekatan terapi pasca-induksi menjadi krusial untuk mencegah kekambuhan dan meningkatkan kelangsungan hidup. Beberapa uji klinis telah dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas berbagai strategi pasca-induksi pada LLA bayi.

Tabel 37. Uji klinis pendekatan pasca induksi pada LLA bayi

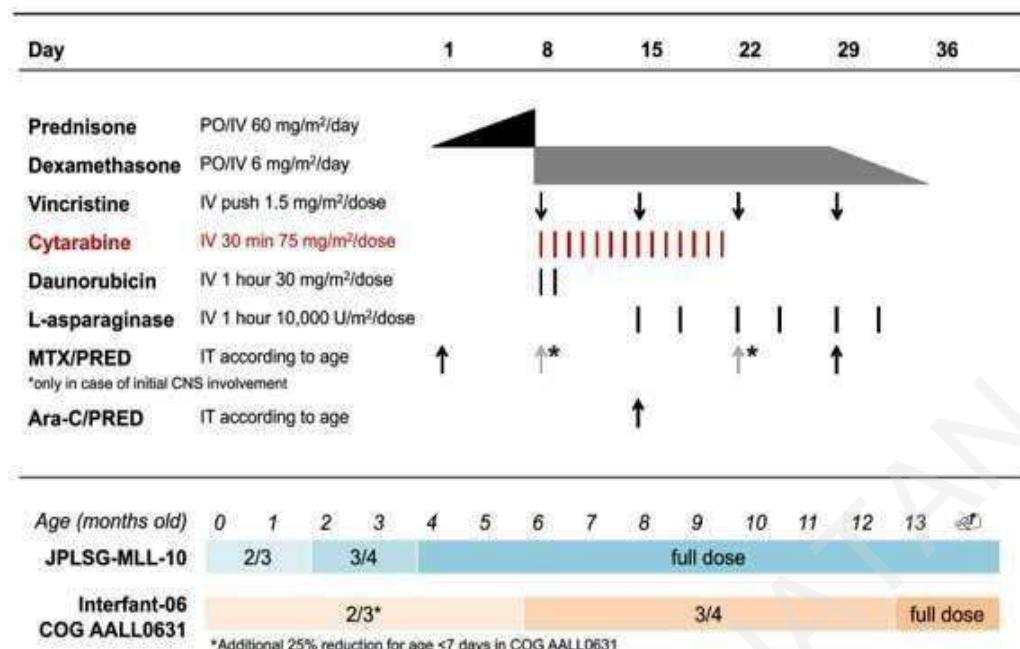
	Interfant	COG	JPLSG
Uji Klinis	Interfant 06	ALLA0631	MLL-10
Randomisasi intervensi paska induksi	Protokol IB vs ADE/MAE	<u>+</u> Lestaurnitib (FLT3 TKI)	Tidak ada (satu lengan)
Transplantasi	Seluruh risiko tinggi, ditambah MRD(+) setelah MARMA	Tidak ada	Seluruh risiko tinggi

Keterangan: Protokol IB fase konsolidasi mengindikasikan pemberian siklofosfamid 1000 mg/m² hari 1 dan 29; sitarabin 75

mg/m² hari 3-6, 10-13, 17-20, 24-27; 6-MP 60 mg/m² hari 1-28 konsolidasi. ADE/MAE konsolidasi mengindikasikan pemberian sitarabin 100 mg/m² setiap 12 jam pada hari 1-10; daunorubisin 50 mg/m² hari 1,3, dan 5; etoposide 100 mg/m² hari 1-5/mitoxantrone 12 mg/m² hari 1,3, dan 5; sitarabin 100 mg/m² setiap 12 jam hari 1-10; etoposide 100 mg/m² hari 1-5. MARMA mengindikasikan pemberian metotreksat 5000 mg/m² hari 1 dan 8; 6-MP 25 mg/m² hari 1-14; sitarabin 3000mg/m² setiap 12 jam hari 15,16,22, dan 23; pegylated asparaginase 2500 IU/m² hari 23.

Diantara seluruh LLA, wt-KMT2A dianggap risiko rendah, dan memiliki gambaran klinis yang lebih disukai (*favorable*), jumlah leukosit yang rendah, usia yang lebih besar) namun luaran wt-KMT2A secara jelas lebih inferior pada pasien yang didiagnosis > 1 tahun.

Dibutuhkan perhatian khusus karena pasien-pasien bayi masih rentan terhadap toksisitas obat. Direkomendasikan pasien bayi dengan LLA untuk diterapi dengan kemoterapi *interfant-based*. Penting untuk menilai status KMT2A (MLL) *rearranged* pada pasien bayi karena 75% memiliki subtipe KMT2A (MLL) *rearranged* yang sangat agresif. Bila pasien tidak memiliki sitogenetik KMT2A *rearranged* maka pasien akan diberikan kemoterapi interfant risiko standar. Namun apabila diketahui memiliki subtipe KMT2A *rearranged* diperlukan terapi konsolidasi interfant yang intensif. Pasien dengan risiko tinggi (usia <3 bulan, usia <6 bulan dengan leukosit \geq 300.000, atau MRD+ persisten) diperlukan terapi *maintenance* atau pertimbangkan transplantasi SPH. Namun keuntungan dari transplantasi SPH pada bayi masih kontroversial. Direkomendasikan membuat protokol khusus untuk LLA pada bayi dengan rujukan protokol seperti tertera pada gambar 14.



Gambar 14. Protokol Interfant untuk LLA pada Bayi

Gambar dikutip dari: Brown *et al*, 2019

Rekomendasi untuk risiko tinggi menggunakan interfant induksi, selanjutkan konsolidasi kemoterapi intensif, kemudian sangat dianjurkan untuk HSCT (berbasis non TBI), usia yang diharapkan untuk transplantasi adalah usia <6 bulan, melanjutkan konsolidasi dan *maintenance* bila HSCT tidak tersedia. Risiko *intermediate* menggunakan induksi interfant, kemudian diberikan kemoterapi intensif, konsolidasi, dan *maintenance*. Dan untuk risiko rendah, menggunakan induksi interfant, pendekatan terapi identik dengan protokol LLA lainnya (kemoterapi stratifikasi berdasarkan respons MRD).

2) Terapi LLA Anak dengan Sindrom Down

Anak dengan Sindrom Down memiliki risiko 20 kali lipat lebih tinggi mengalami LLA dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan anak tanpa Sindrom Down. Karakteristik biologis khas LLA Sindrom Down (LLA-DS) antara lain: hampir seluruhnya prekursor sel B, heterogenitas, rendahnya prevalensi aberasi kromosom *favorable*, dan ekspresi CRLF2 aberan, dengan sitogenetik normal. Secara klinis jarang dijumpai pada usia <1 tahun, namun risiko relaps dan angka kematian akibat terapi lebih tinggi. Stratifikasi risiko standar menurut NCI pada LLA Sindrom Down memiliki luaran yang lebih buruk sehingga kriteria NCI saja tidak dapat memperkirakan prognosis dengan akurat. Kemoterapi

intensif dilaporkan dapat memperbaiki prognosis pada pasien LLA Sindrom Down risiko tinggi.

Tingginya risiko relaps pada Sindrom Down, kemungkinan disebabkan oleh ketidaksesuaian dosis antrasiklin, HDMTX, MTX dan/atau 6MP akibat tingginya toksisitas. Kejadian infeksi fatal dapat terjadi akibat kecenderungan apoptosis dan perubahan metabolisme intraseluler terhadap MTX menyebabkan peningkatan kejadian mukositis. Sebanyak 40-50% pasien LLA dengan Sindrom Down membutuhkan modifikasi pengurangan dosis kemoterapi hingga 20% dan perpanjangan fase terapi. Kondisi imunodefisiensi, saluran respirasi yang sempit dan hiperaktif, serta kelainan jantung kongenital juga meningkatkan risiko infeksi respirasi dan organ lainnya untuk mengurangi relaps, perlu perhatian khusus saat menurunkan dosis kemoterapi saat tidak dijumpai toksisitas. Bila memungkinkan untuk memeriksa sitogenetik atau molekuler, dapat dipertimbangkan penurunan dosis kemoterapi pada pasien dengan ETV6-RUNX1 atau *high hyperdiploidy* atau MRD negatif di akhir induksi atau pada toksisitas berat. Pada setiap fase, termasuk fase *maintenance*, perlu dilakukan pemantauan yang lebih berhati-hati. Tata laksana neutropenia perlu dilakukan lebih ketat. Sementara itu, kecurigaan infeksi meskipun tidak dijumpai neutropenia, perlu diberikan tata laksana agresif. Profilaksis antibiotik untuk anak dengan infeksi saluran napas berulang, pemberian imunoglobulin intravena pada anak dengan kadar globulin normal atau rendah, dan imunisasi influenza pada anggota keluarga sebaiknya dilakukan untuk terapi suportif.

Pasien LLA dengan Sindrom Down direkomendasikan untuk tetap mendapatkan protokol terapi yang sama dengan pasien LLA tanpa Sindrom Down dengan sedikit modifikasi disertai pengawasan dan perawatan suportif yang adekuat. Untuk mencegah toksisitas MTX, direkomendasikan adanya penurunan dosis MTX pada Protokol M. Dosis awal HDMTX yang diberikan di awal sebanyak 500-1000 mg/m²/24 jam pada seluruh pasien atau mengeksklusif dosis mulai dari (500-2000 mg/m²). Apabila dapat ditoleransi tanpa toksisitas yang signifikan, peningkatan dosis dapat dilakukan hingga 2000 mg/m²/24 jam dan 5000 mg/m²/24 jam dapat dipertimbangkan.

Apabila ditemukan toksisitas sistemik yang signifikan (terdapat mielosupresi atau mukositis) karena MTX IT, dosis IT jangan diberikan. Kelompok uji klinis NOPHO (Nordic), UKLLA, dan COG membatasi penggunaan antrasiklin pada induksi hanya pada pasien kelompok respons sumsum tulang yang lambat (>25% blas pada sumsum tulang pada hari ke-15) dengan 3 macam obat yaitu steroid, vinkristin, pegylated asparaginase), DCOG (Belanda), and *France Acute lymphoblastic Leukemia* (FRLLAE) Perancis menganut tidak memberikan antrasiklin pada pasien DS, sementara AIEOP-BFM (konsorsium Jerman dan Italia) memberikan 2-4 dosis bergantung dari kariotipe dan respons MRD, sama hanya dengan pasien non DS. Sementara deksametason diberikan pada fase induksi DS di UK, COG hanya memberikan pada pasien <10 tahun, dan AIEOP-BFM memberikan fenotip sel T dan respon baik terhadap prednison. Tidak terdapat perbedaan *maintenance*, kecuali pada UKLLA DW dan pada protokol DS COG, dimana durasi *maintenance* lebih pendek yaitu dari 3 tahun menjadi 2 tahun untuk anak laki-laki dengan Sindrom Down, dan mengurangi jumlah pulsus vinkristin/deksametason. Namun walaupun terdapat berbagai perbedaan, tidak ditemukan perbedaan luaran yang signifikan diantara berbagai protokol LLA-DS. Rekomendasi Terapi Pasien LLA dengan Sindrom Down:

- a) Pasien LLA dengan Sindrom Down memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami toksisitas akibat terapi, namun penurunan dosis tidak disarankan untuk mencegah kekambuhan.
- b) MRD evaluasi pengobatan diperlukan untuk melakukan deintensifikasi dan intensifikasi pengobatan.
- c) Pada pasien LLA dengan Sindrom Down dengan ETV6-RUNX1 atau hiperploidi memiliki prognosis yang baik sama halnya dengan LLA tanpa Sindrom Down, sebagian kematian disebabkan toksisitas. Untuk anak dengan hasil MRD negatif pada akhir induksi, maka reduksi pengobatan dapat dipertimbangkan untuk mencegah toksisitas berat.

d) Untuk mencegah toksisitas MTX, dosis awal HDMTX yang diberikan adalah sebanyak $500 \text{ mg/m}^2/24 \text{ jam}$ pada seluruh pasien. Apabila dapat ditoleransi tanpa toksisitas yang signifikan, peningkatan dosis dapat dilakukan hingga $2000 \text{ mg/m}^2/24 \text{ jam}$ dan $5000 \text{ mg/m}^2/24 \text{ jam}$.

Pada pasien dengan sindrom Down yang dirawat menggunakan *backbone* COG, penyesuaian pengobatan meliputi beberapa aspek penting. Perawatan suportif diterapkan secara ketat sesuai dengan kapasitas sumber daya lokal. Durasi fase pemeliharaan disamakan antara pasien laki-laki dan perempuan, termasuk untuk strata A dan B. Pemberian *pulse* vincristine/steroid dijadwalkan setiap 12 minggu bagi seluruh pasien, baik untuk B-LLA strata A/B maupun T-LLA. Tambahan leukovorin diberikan pada jam ke-24 dan ke-30 setelah setiap pungsi lumbal (LP), termasuk saat fase pemeliharaan, kecuali pada hari pemberian metotreksat dosis sedang (IDMTX). Antrasiklin dihapus dari fase induksi untuk seluruh pasien. Dosis metotreksat untuk pasien HR B-LLA pada fase Interim Maintenance 1 dikurangi dari 5 g/m^2 (HD MTX) menjadi 2 g/m^2 (IDMTX). Nelarabine ditiadakan dari pengobatan T-LLA untuk pasien strata D dan E. Radiasi kranial empiris (cRT) tidak diberikan pada pasien strata A dan B, dan hanya diberikan untuk kasus dengan status CNS 3 atau indikasi klinis khusus sesuai pedoman (Bagian 11.1.4.2). Waktu pelaksanaan radiasi ditunda: untuk B-LLA hingga fase pemeliharaan, dan untuk T-LLA hingga akhir *delayed intensification* (strata B/C/D/E) atau awal pemeliharaan (strata A). Leukovorin pasca IDMTX diberikan pada jam ke-30 untuk siklus pertama dan ditingkatkan menjadi jam ke-36 jika ditoleransi.

Sementara itu, pada pasien dengan sindrom Down yang dirawat menggunakan *backbone* BFM, penyesuaian juga mencakup penerapan ketat pedoman perawatan suportif sesuai ketersediaan sumber daya. Leukovorin tambahan diberikan pada jam ke-24 dan ke-30 setelah setiap prosedur LP, termasuk saat fase pemeliharaan, kecuali pada hari pemberian IDMTX. Antrasiklin dihapus dari fase induksi. Untuk pengobatan T-cell LLA, metotreksat dosis tinggi (5 g/m^2) diganti dengan regimen Capizzi I (eskalasi bertahap metotreksat). Pasien risiko tinggi (HR) menurut

stratifikasi BFM dialihkan ke protokol HR *backbone* COG setelah menyelesaikan fase induksi. Radiasi kranial (cRT) tidak diberikan kepada pasien T-cell LLA, kecuali pada kasus dengan status CNS 3 atau indikasi klinis lain penggunaan Leukovorin pasca pemberian IDMTX diberikan pada jam ke-30 untuk siklus pertama dan ditingkatkan ke jam ke-36 bila dapat ditoleransi dengan baik.

Tabel 38. Rekomendasi terapi LLA dengan Sindrom Down

Pencegahan relaps	<ul style="list-style-type: none">• Perhatian untuk tidak mengurangi dosis bila tidak didapatkan toksisitas• Mengikutsertakan dalam uji klinis untuk terapi target terbaru, pada DS dengan karakteristik genetik khusus seperti inhibitor, dan mTOR pada CRLF2
Mengurangi mortalitas yang berhubungan dengan toksisitas	<ul style="list-style-type: none">• Pertimbangkan untuk mengurangi dosis pada ETV6-RUNX1 atau high hiperploidi DS-LLA atau negativitas MRD pada akhir induksi dan toksisitas berat• Surveilans yang teliti selama pengobatan meliputi fase maintenance• <i>Monitoring</i>/supervisi ketat pada periode neutropenia.• Terapi agresif pada kecurigaan infeksi walaupun tidak terdapat neutropenia atau demam.• Imunisasi influenza pada anggota keluarga untuk mengurangi paparan infeksi respirasi.• Terapi immunoglobulin intravena pada anak dengan kadar imunoglobulin rendah/normal atau hipoglobulinemia• Profilaksis antimikroba untuk anak dengan infeksi respirasi berulang.

Pada LLA-DS yang mengalami relaps pilihan terbatas, dan toksisitas terapi menjadi masalah utama dengan tingginya mortalitas terkait toksisitas. Terdapat keengganan untuk

menggunakan transplantasi sumsum tulang karena dianggap terlalu berat. Kegagalan transplantasi umumnya disebabkan karena toksisitas. Oleh karenanya, transplantasi hanya dipertimbangkan pada LLA-DS dengan kondisi yang baik dengan respon baik dengan induksi kemoterapi. Pilihan persiapan transplantasi sumsum tulang adalah yang tidak mengikutsertakan radiasi. Obat target terbaru seperti imunoterapi (Blinatumomab) sedang dalam uji coba pada LLA-DS prekursor sel B, selain itu inhibitor JAK, dmTOR dapat digunakan, karena menariknya 60% LLA-DS mengekspresikan sinyal reseptor CRL2 melalui jaras JAK-STAT dan mTOR. Obat-obat ini sedang diuji dalam uji klinis fase 1 pada LLA-DS dan relaps LLA-DS.

Pada pasien dengan sindrom Down, modifikasi tatalaksana perlu dilakukan guna menurunkan risiko toksisitas tanpa mengurangi efektivitas terapi. Berdasarkan adaptasi dari protokol COG dan rekomendasi ARIA (*Adapted Resource Implementation Approach*), sejumlah penyesuaian yang dapat diterapkan meliputi: penghapusan antrasiklin pada fase induksi untuk menghindari kardiotoksitas yang lebih tinggi; penurunan dosis metotreksat intravena sesuai toleransi pasien karena tingginya risiko mielosupresi dan neurotoksitas; serta pengurangan frekuensi pemberian vincristine dan steroid dari setiap 4 minggu menjadi setiap 12 minggu pada strata risiko rendah dan sedang (A dan B). Selain itu, tambahan satu tahun fase pemeliharaan untuk pasien laki-laki pada strata A dan B dapat dihilangkan agar durasi terapi setara dengan pasien perempuan. Semua penyesuaian ini harus diiringi dengan penerapan pedoman perawatan suportif secara ketat, termasuk pemantauan toksisitas, perawatan inap pada fase risiko tinggi, serta tindakan pencegahan infeksi, dengan tetap mempertimbangkan ketersediaan sumber daya lokal.

3) Tatalaksana LLA pada Anak dengan Relaps Sumsum Tulang, Relaps Ekstramedular, dan Relaps SSP

Prognosis kelompok LLA relaps buruk, dengan kesintasan lima tahun hanya sekitar 36% pada tahun 1988-2002 berdasarkan *Children's Cancer Group*. Sama hanya kesintasan 10 tahun berdasarkan protokol LLA-REZ-BFM. Berdasarkan protokol yang lebih baru didapatkan rata-rat kesintasan adalah 50% pada relaps

pertama. Faktor risiko relaps telah dimasukkan kedapat skema stratifikasi yaitu waktu dari diagnosis hingga relaps (semakin pendek semakin buruk), lokasi (sumsum tulang vs ekstramedular), *immunophenotyping* (sel T lebih buruk), dan respon pada terapi reinduksi (MRD). Kesintasan relaps kedua atau selanjutnya setelah transplantasi sumsum tulang jauh lebih buruk, walaupun beberapa pendekatan terapi seperti CAR-Tsel dapat memperbaiki hal ini. Hal tersebut yang menjadi pertimbangan rejimen kemoterapi yang terbaik yang digunakan, jenis imunoterapi yang efektif meliputi blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, CAR-T sel, dan waktu yang ideal untuk dilakukan transplantasi sumsum tulang.

a) Klasifikasi relaps:

(1) Berdasarkan *onset*

- (a) *Very Early relapse*: relaps dalam kurun waktu < 18 bulan sejak diagnosis
- (b) *Intermediate relapse*: relaps dalam kurun waktu 18- <36 bulan sejak diagnosis
- (c) *Early relapse*: relaps dalam 36 bulan sejak terdiagnosis
- (d) *Late relapse*

(2) Berdasarkan lokasi

- (a) Relaps sumsum tulang
- (b) Relaps ekstrameduler
- (c) Relaps isolated SSP

Tabel 39. Definisi relaps berdasarkan lokasi

Terlokalisir di Sumsum Tulang	$\geq 25\%$ limfoblas pada sumsum tulang tanpa keterlibatan organ ekstramedular $\geq 5\%$ dan <25% limfoblas pada sumsum tulang dan konfirmasi sebelum pemeriksaan <i>flow cytometry</i> dan/atau sitogenetik/FISH dan/atau PCR
Terlokalisir di SSP	>5/ μ l sel berinti di LCS dan bukti morfologis <i>unequivocal</i> keberadaan

	limfoblas Apabila massa intrakranial terdeteksi melalui pencitraan tanpa bukti blas pada LCS dan tumor ini merupakan satu-satunya lokasi relaps, perlu dilakukan biopsi
Terisolasi di Testis	Tumor testis yang keras dan tanpa nyeri unilateral atau bilateral Bila testis merupakan satu-satunya lokasi yang dicurigai relaps, perlu dilakukan biopsi tumor
Infiltrat Terisolasi pada Organ Lain	Diagnosis memerlukan pencitraan dan/atau biopsi
Kombinasi	$\geq 5\%$ limfoblas pada sumsum tulang dan paling tidak satu lokasi ekstramedular

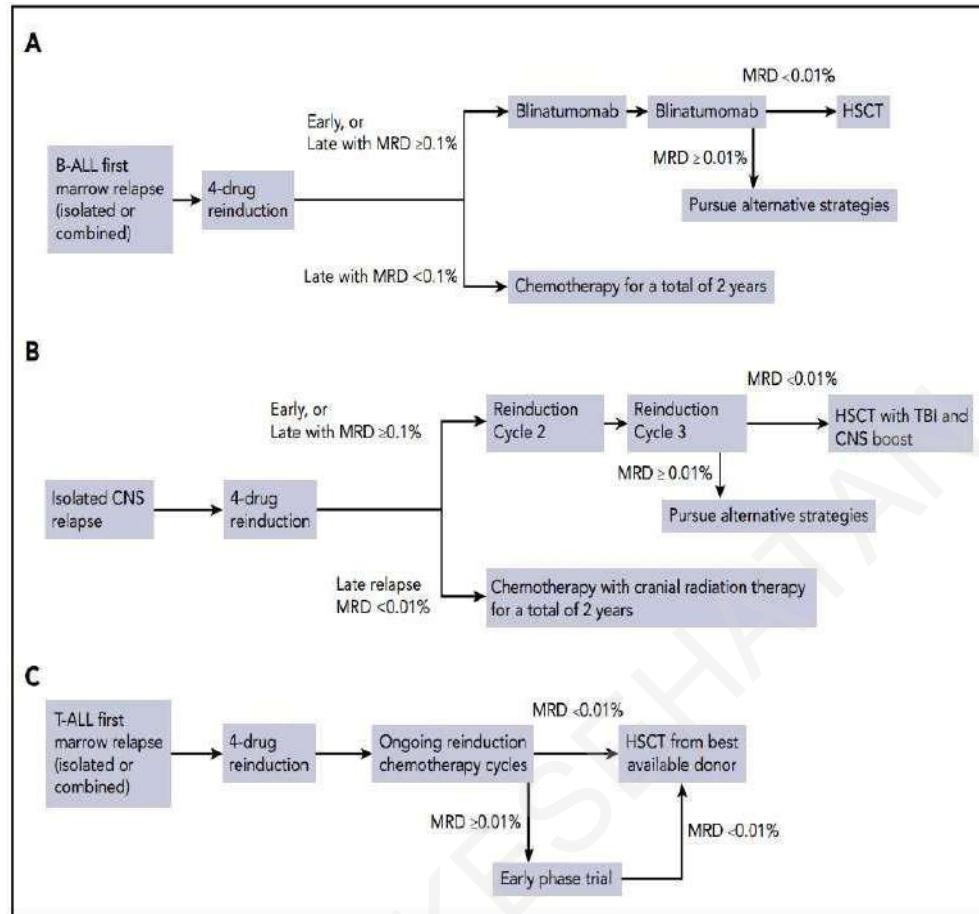
Tabel 40. Stratifikasi risiko untuk LLA relaps pertama

COG North America	
<i>Low</i>	Relaps LLA-B lambat, akhir blok 1 MRD $<0.1\%$ Late IEM, end block 1 MRD $<0.1\%$
<i>Intermediate</i>	Relaps LLA-B lambat, akhir blok 1 MRD $<0.1\%$ Relaps IEM lambat, akhir blok 1 MRD $\geq 0.1\%$
<i>High</i>	B LLA sumsum tulang relaps awal IEM awal Relaps LLA T (tanpa melihat waktu dan lokasi)
Grup BFM. Eropa Barat	
<i>Low</i>	Relaps IEM lambat
<i>Intermediate</i>	Relaps IEM sangat awal dan awal Relaps kombinasi sumsum tulang LLA-B lambat Relaps LLA-B awal atau lambat
<i>High</i>	Relaps sumsum tulang LLA-B sangat awal dan awal Relaps kombinasi sumsum tulang LLA-B

	sangat awal Relaps sumsum tulang LLA T (tanpa melihat waktu)
<i>Cancer Research UK Children's Cancer Group, United Kingdom</i>	
<i>Standar</i>	Relaps IEM lambat
<i>Intermediate</i>	Relaps IEM awal Relaps sumsum tulang LLA-B lambat Relaps kombinasi sumsum tulang LLA-B awal/lambat
<i>High</i>	Relaps IEM sangat awal Relaps sumsum tulang LLA-B awal Relaps sumsum tulang LLA-B sangat awal atau kombinasi Relaps kombinasi sumsum tulang LLA T atau kombinasi (tanpa melihat waktu)

(a) Tatalaksana Relaps Sumsum Tulang

- Memberikan kemoterapi sistemik menggunakan protokol yang lebih intensif.
- Terapi target (merujuk pada terapi target dan imunoterapi)
- Transplantasi SPH Transplantasi SPH dipertimbangkan pada pasien yang kembali relaps setelah mencapai remisi komplit kedua pasca kemoterapi dan imunoterapi.



Gambar 15. Algoritma terapi LLA anak dengan relaps

Gambar dikutip dari: Hunger *et al*, 2020

(b) Tatalaksana Relaps *isolated-SSP*

Umumnya tatalaksana dimulai dengan kemoterapi ulang yang lebih intensif dengan pemberian MTX intratekal untuk eliminasi sel blas di SSP. Dapat dipertimbangkan radiasi kranial/kraniospinal. Berdasarkan protokol POG9412, pasien LLA dengan relaps *isolated-SSP* diberikan kemoterapi intensif diikuti radiasi kranial sebesar 18 Gy, radiasi spinal 15 Gy, dan menunda radiasi hingga 6-12 bulan sejak relaps SSP ditegakkan. Tujuannya adalah untuk memastikan terapi sistemik dan penetrasi ke SSP. Luaran dari protokol tersebut adalah 4 year-EFS sebesar 78+6%.

Pada protokol COG ALLA02P2, diberikan kemoterapi sistemik intensif selama 12 bulan, diikuti radiasi kraniospinal. Obat yang digunakan mencakup deksametason, sitarabin dosis tinggi dan metotreksat dosis tinggi (dosis ditingkatkan setiap siklus mulai dari 1 g/m² hingga 5 g/m²). Fase induksi terdiri dari kemoterapi sistemik selama 4 minggu dengan kemoterapi

intratekal triple drug sebanyak 1x/minggu. Radiasi kranial diberikan 12 bulan setelahnya dengan dosis 12 Gy. Asparaginase diberikan dalam bentuk pegaspargase.

Radiasi kranial umumnya diberikan sebagai terapi profilaksis untuk mencegah kekambuhan sistem saraf pusat (SSP) pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA), terutama pada mereka yang menerima kemoterapi sistemik dengan intensitas rendah, seperti pada strata A dan B, serta pada pasien dengan LLA sel-T. Namun, pada pasien dengan sindrom Down, penggunaan radiasi kranial untuk tujuan profilaksis umum tidak direkomendasikan karena meningkatnya risiko neurotoksisitas dan kemungkinan memperburuk defisit kognitif yang telah ada sebelumnya.

Radiasi kranial pada pasien dengan sindrom Down hanya dianjurkan dalam kondisi tertentu, yaitu pada pasien dengan status SSP 3 (CNS 3) saat diagnosis, atau berdasarkan penilaian klinis oleh dokter terhadap indikasi khusus sebagaimana dijelaskan dalam pedoman klinis, seperti pada pedoman ARIA. Jika radiasi kranial memang diperlukan, pelaksanaannya sebaiknya ditunda hingga fase pemeliharaan atau menjelang fase pemeliharaan, guna meminimalkan risiko toksisitas tambahan, khususnya leukoensefalopati yang dapat timbul akibat interaksi dengan metotreksat intravena yang diberikan pada fase sebelumnya.

(c) Tatalaksana Relaps Testis (Derajat rekomendasi 3)

- Isolated
 - *Early relapse* pada LLA-B dan relaps kapanpun pada LLA T
 - Kemoterapi intensif dilanjutkan transplantasi sumsum tulang
 - Radiasi testis bilateral 12 Gy dengan boost 12 Gy pada sisi testis yang terkena
 - CAR-T cell pada LLA-B
 - Relaps *intermediate* dan *late relapse* pada LLA-B
 - Kemoterapi sistemik
 - Bilateral: radiasi testis (24 Gy) atau orkidektomi
 - Unilateral: orkidektomi pada sisi testis yang terkena

disertai radiasi (15 Gy) pada testis kontralateral atau radiasi testis bilateral (24 Gy)

- CAR-T cell pada LLA-B

(d) Kombinasi relaps testis dan sumsum tulang

- *Early relapse* dan relaps *intermediate* pada LLA-B dan relaps kapanpun pada LLA-T
 - Kemoterapi intensif dilanjutkan transplantasi sumsum tulang
 - Radiasi testis bilateral 12 Gy dengan boost 12 Gy pada sisi testis yang terkena
 - CAR-T cell pada LLA-B
- Relaps pada LLA-B
 - Kemoterapi sistemik
 - Bilateral: radiasi testis (24 Gy) atau orkidektomi
 - Unilateral: orkidektomi pada sisi testis yang terkena disertai radiasi profilaksis (15 Gy) pada testis kontralateral atau radiasi testis bilateral (24 Gy)
 - CAR-T cell pada LLA-B

Salah satu pendekatan kemoterapi sistemik pada LLA relaps pada negara berkembang dapat mengacu pada AHOPCA-LLA Study dengan overLLA survival 3 tahun sebesar 36.7%, seperti pada tabel di bawah.

Tabel 41. Daftar obat terapi relaps studi AHOPCA-LLA

Fase	Keterangan	Dosis
<i>INDUKSI IA</i>		
PDN	PO setiap hari, untuk 21 hari- <i>tapered off</i> dalam 9 hari	60 mg/m ²
VCR	IV, hari 8,15,22,29	1.5 mg/m ²
L-ASP	IM, hari 5, 8, 11, 15, 18, 22	10'000 UI/m ²
DNR	IV, hari 1 and 15	25 mg/m ²
TIT	hari-2, 16, 22 (Pasien dengan SSP positif mendapatkan TIT q5 hari)	Sesuai usia

Fase	Keterangan	Dosis
	hingga CSS steril, dengan 2 dosis tambahan)	
LCV	-1, 17, 23 (dosis tambahan pada SSP positif)	5 mg/m ²
<i>R1 Block</i>		
DXM	PO setiap hari, hari 1-5	10 mg/m ²
6MP	PO setiap hari, hari 1-5	75 mg/m ²
VCR	IV, hari 1 dan 6	1.5 mg/m ²
HDMTX (+LCV**)	IV, hari 1 (IV 36 jam)	1 g/m ²
HD ARA-C	hari 5 (2 dosis)	1 g/m ²
L-ASP	IM, hari 6	10'000 UI/m ²
TIT	Hari 1	Sesuai usia
<i>R2 Block</i>		
DXM	PO setiap hari, hari 1-5	10 mg/m ²
6MP	PO setiap hari, hari 1-5	75 mg/m ²
VCR	IV, hari 1	1.5 mg/m ²
HDMTX (+LCV**)	IV, hari 1 (36 jam)	1 g/m ²
IFO	Hari 3, 4, 5	400 mg/m ²
L-ASP	IM, hari 6	10'000 UI/m ²
TIT	hari 1	Sesuai usia
<i>R3 Block</i>		
DXM	PO setiap hari, hari 1-5	10 mg/m ²
6MP	PO setiap hari, hari 1-5	75 mg/m ²
VCR	IV, hari 1	1.5 mg/m ²
HDMTX (+LCV**)	IV, hari 1 (36 jam)	1 g/m ²
TIT	hari 22,29 (dan hari 1 apabila SSP 2 atau SSP 3)	Sesuai usia
<i>Maintenance</i>		
6MP	PO setiap hari, hari 1-10	100 mg/m ²
MTX (+LCV***)	IV, hari 1	240 mg/m ²

Fase	Keterangan	Dosis
DXM	PO setiap hari, hari 1-5	4 mg/m ²
VCR	IV, hari 1	1.5 mg/m ²
TIT	haris 1 setiap 9 minggu	18 dosis, sesuai usia

c. Indikasi Merujuk ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut

Semua anak dengan kecurigaan kanker harus dirujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut. Jika memungkinkan, rujuk langsung ke pusat kesehatan tingkat lanjut yang memiliki kemampuan diagnosis dan terapi. Bila pasien berada dalam kondisi kegawatan onkologi, rujuk terlebih dahulu ke rumah sakit untuk stabilisasi dan tanpa menunggu perbaikan laboratorium segera rujuk kembali ke rumah sakit pusat diagnostik dengan melakukan koordinasi terlebih dahulu untuk mencegah penundaan diagnosis dan terapi

BAB IV

RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DERAJAT REKOMENDASI

A. Rangkuman Peringkat Bukti Derajat Rekomendasi

Rekomendasi Diagnosis

1. *Immunophenotyping* merupakan alat diagnosis standar untuk LLA pada anak. Rekomendasi ini didasarkan pada bukti yang konsisten dari studi kohort dan pedoman klasifikasi WHO, yang menunjukkan bahwa *immunophenotyping* efektif untuk membedakan antara B-LLA dan T-LLA serta membantu dalam perencanaan pengobatan. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: A.
2. Pemeriksaan *immunophenotyping* darah perifer dapat dipertimbangkan dalam kondisi tertentu, khususnya jika pemeriksaan sumsum tulang belum tersedia, terutama di fasilitas terbatas. Meskipun sensitivitasnya lebih rendah, beberapa studi menunjukkan akurasi yang memadai dalam mendeteksi marker imunofenotipik. Tingkat bukti: III; Derajat rekomendasi: A.
3. Pemeriksaan sitogenetik dan molekuler sangat penting untuk stratifikasi risiko yang akurat. Kelainan kromosom dan fusi gen seperti *BCR-ABL1*, *ETV6-RUNX1*, serta perubahan indeks DNA memberikan nilai prediktif yang signifikan. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: A.
4. Penilaian *minimal residual disease* (MRD) dengan *flow cytometry* merupakan prediktor kuat untuk hasil pengobatan dan kini diterima secara luas dalam menentukan risiko kekambuhan. Studi menunjukkan superioritas prognostik pemeriksaan ini di berbagai protokol (COG, BFM, UKALL). Tingkat bukti: I; Derajat rekomendasi: A.
5. Penilaian status cairan serebrospinal (CSS) melalui pungsi lumbal sebaiknya dilakukan bersamaan dengan pemberian kemoterapi intratekal pertama, dibawah sedasi dalam atau anestesi umum oleh dokter terlatih, untuk meminimalkan pungsi traumatis dan memastikan keamanan. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: A.

Rekomendasi Stratifikasi Risiko dan Tatalaksana LLA Anak

1. Stratifikasi risiko berdasarkan kriteria NCI, dikombinasikan dengan respons awal terhadap terapi (hari ke-7 prednison dan hari ke-15 sumsum tulang), *immunophenotyping*, kadar MRD, dan marker sitogenetik/molekuler tertentu, direkomendasikan untuk pengambilan keputusan terapi. Faktor-faktor ini telah divalidasi melalui studi prospektif dan uji klinis besar. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: A.
2. Inklusi MRD dalam stratifikasi risiko secara signifikan meningkatkan akurasi prognostik dan alokasi pengobatan. Pada pusat dengan akses pemeriksaan lanjut, pengujian molekuler seperti indeks DNA, *BCR-ABL1*, dan panel MLPA sebaiknya digunakan untuk memperhalus kategori risiko. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: B untuk panel lengkap molekuler; A untuk penggunaan MRD.
3. Untuk pasien dengan risiko standar, pendekatan bertahap dengan protokol berbasis BFM/COG yang mencakup induksi selama 35 hari dilanjutkan dengan konsolidasi, reinduksi, dan pemeliharaan direkomendasikan. PEG-asparaginase lebih disarankan dibandingkan L-ASP *E. coli* karena angka hipersensitivitas yang lebih rendah dan efikasi lebih baik. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: A.
4. Metotreksat dosis tinggi (HDMTX) direkomendasikan pada fase konsolidasi untuk pasien risiko standar dan intermediate, dengan dukungan pemberian leukovorin dan terapi suportif. Tingkat bukti: I; Derajat rekomendasi: A.
5. Pada LLA risiko tinggi, pemberian terapi yang diintensifkan dengan tambahan antrasiklin dan konsolidasi augmentasi dianjurkan. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: A.
6. Pasien dengan MRD positif setelah induksi perlu melanjutkan konsolidasi intensif dan dapat mempertimbangkan pemberian blinatumomab atau terapi CAR-T jika MRD tetap persisten atau terjadi relaps. Tingkat bukti: I; Derajat rekomendasi: B (tergantung konteks).
7. Untuk LLA-T, penggunaan deksametason selama fase induksi serta konsolidasi intensif awal dengan nelarabine pada pasien dengan risiko tinggi atau relaps dapat dipertimbangkan. Tingkat bukti: II; Derajat rekomendasi: B.

BAB V

KESIMPULAN

1. Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan penyakit hematologi heterogen yang ditandai dengan adanya proliferasi sel-sel limfoid imatur yang dominan dalam sumsum tulang yang kemudian terdistribusi ke darah tepi, dan organ-organ lainnya.
2. Diagnosis LLA ditegakkan dengan adanya $\geq 20\%$ sel blas pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, atau pemeriksaan *immunophenotyping* menunjukkan karakteristik sel imatur yang didukung dengan karakteristik klinis yang sesuai yang memerlukan penanganan segera
3. Pemeriksaan *immunophenotyping* sangat penting dan bermanfaat untuk diagnosis, klasifikasi, pemilihan terapi yang *cost-effective*, prognosis dan evaluasi pasca terapi (*minimal residual disease*) pada pasien dengan keganasan hematologi dan dapat dilakukan darah perifer untuk melakukan diagnosis segera, bila tidak dapat dilakukan aspirasi sumsum tulang.
4. Identifikasi abnormalitas genetik yang spesifik untuk keganasan darah merupakan faktor krusial dalam diagnosis dan evaluasi penyakit dengan tujuan untuk mengoptimalkan stratifikasi risiko dan merencanakan terapi.
5. Pengobatan LLA terkini dibagi menjadi rekomendasi pengobatan berdasarkan ekspresi gen kromosom Philadelphia (Ph) atau diketahui juga dengan BCR-ABL1 menjadi Philadelphia (+), Philadelphia-like dan Philadelphia (-).
6. Fase terapi dibagi menjadi beberapa fase yaitu fase induksi, fase konsolidasi, reinduksi, dan *maintenance*.
7. Terapi target dan imunoterapi telah banyak dikembangkan dan terbukti bermanfaat untuk pengobatan LLA.
8. Radioterapi mempunyai berbagai peranan yaitu dalam profilaksis pada sistem saraf pusat, relaps atau keterlibatan pada sistem saraf pusat, penyebaran pada testis, kontrol nyeri pada tulang yang telah terinfiltasi, serta *total body irradiation* dan radiasi kantong darah transfusi pada prosedur transplantasi sumsum tulang.
9. Terapi profilaksis diperlukan untuk mencegah relaps atau

perluasan penyakit ke sistem saraf pusat (SSP) meliputi kemoterapi intratekal (metotreksat, sitarabin, kortikosteroid), radiasi kranial, dan/atau kemoterapi sistemik (metotreksat dosis tinggi, deksametason, sitarabin dosis tinggi, L-asparaginase).

10. Pelayanan suportif yang efektif dan adekuat berperan penting untuk keberhasilan terapi LLA.
11. Kegawatdaruratan onkologi yang paling sering ditemukan pada leukemia akut, adalah hiperleukositosis, sindrom tumor lisis, dan demam neutropenia.
12. Setelah seluruh regimen terapi LLA selesai, direkomendasikan untuk tetap melakukan pengawasan rutin untuk menilai status penyakit.
13. Penanganan LLA dimulai dari fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama untuk dapat melakukan diagnosis awal dan merujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan yang lebih tinggi untuk dilakukan diagnosis dan tata laksana segera.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.

NIP 197802122003122003